

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTÉ DE PHARMACIE « PHILIPPE MAUPAS »

ANNÉE : 2025-2026

N°36

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Intérêt du cannabis thérapeutique dans certaines
pathologies gynécologiques**

Thèse rédigée par :

Duygu, Aylin ARSLAN

Présentée et soutenue publiquement le 02 Juin 2026

Présidente du jury : **Sylvie MAVEL**, *Maîtresse de conférences, Faculté de Pharmacie - Tours*

Membres :

Constance DENECE, *pharmacienne chargée Assurance Qualité, ABC Transfer - Tours*

Alexandre MABROUQUE, *pharmacien adjoint - Tours*

Fadoua MAATAOUI, *pharmacienne titulaire - Blois*

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

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

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAULT	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

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
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	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
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	<i>Pharmacologie</i>
SENECHAL	Olivier	<i>Pharmacologie</i>

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

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

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

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	ANGLAIS
----------	--------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : Mardi 02 Juin 2026

L'étudiant

Duygu Aylin ARSLAN

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	12
1. HISTOIRE ET PROPRIETES DE LA PLANTE CANNABIS SATIVA L.....	12
1.1. HISTOIRE	12
1.2. CLASSIFICATION ET DESCRIPTION BOTANIQUE	15
1.2.1. <i>Classification</i>	15
1.2.2. <i>Répartition géographique</i>	16
1.2.3. <i>Description botanique</i>	16
1.3. COMPOSITION BIOCHIMIQUE DE LA PLANTE	18
1.3.1. <i>Les cannabinoïdes</i>	19
1.3.1.1. Généralités	19
1.3.1.2. Les différents types de cannabinoïdes.....	20
1.3.1.3. Le delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC ou THC).....	22
1.3.1.4. Le delta-8-tétrahydrocannabinol (Δ^8 -THC)	24
1.3.1.5. Le cannabidiol (CBD)	25
1.3.1.6. Le cannabinol (CBN)	26
1.3.1.7. Le cannabichromène (CBC)	26
1.3.1.8. Tétrahydrocannabivarine (Δ^9 -THCV)	26
1.3.1.9. Cannabivarine (CBV).....	27
1.3.1.10. Cannabidivarine (CBDV)	27
1.3.2. <i>Autres principes actifs</i>	27
1.4. LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE ET SES RECEPTEURS.....	28
1.4.1. <i>Les récepteurs cannabinoïdes : structure</i>	28
1.4.2. <i>Mécanismes de signalisation des récepteurs CB1</i>	29
1.4.3. <i>Localisations des récepteurs CB1</i>	30
1.4.4. <i>Mécanismes de signalisation des récepteurs CB2</i>	30
1.4.5. <i>Localisations des récepteurs CB2</i>	30
1.5. EFFETS TOXIQUES DU CBD	31
1.5.1. <i>Les effets à court terme (toxicité aiguë)</i>	31
1.5.2. <i>Les effets à long terme (toxicité chronique)</i>	32
2. ROLE DU CBD DANS L'ENDOMETRIOSE	34
2.1. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ENDOMETRIOSE	34
2.1.1. <i>Définition de la pathologie</i>	34
2.1.2. <i>Épidémiologie</i>	35
2.1.3. <i>Types d'endométriose</i>	35
2.1.4. <i>Symptômes</i>	36
2.2. PRISE EN CHARGE DE L'ENDOMETRIOSE.....	37
2.2.1. <i>Traitement médicamenteux</i>	37
2.2.1.1. Les traitements hormonaux.....	38
2.2.1.1.1. Les contraceptifs œstroprogestatifs	38
2.2.1.1.2. Dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel (LVN).....	39
2.2.1.1.3. Contraception microprogestative au désogestrel.....	39
2.2.1.1.4. L'implant à l'étonogestrel (Nexplanon®).....	40
2.2.1.1.5. Le diénogest	40
2.2.1.1.6. Agonistes de la GnRH	40
2.2.1.1.7. Danazol	41
2.2.1.2. Les traitements analgésiques.....	41
2.2.2. <i>Traitements chirurgicaux</i>	42
2.3. ROLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS L'ENDOMETRIOSE	43
2.4. ROLE DU MICROBIOTE VAGINAL DANS L'ENDOMETRIOSE.....	44
2.5. LE CANNABIS THERAPEUTIQUE DANS LA GESTION DE LA DOULEUR.....	45
2.5.1. <i>Mécanismes impliqués dans les symptômes de la douleur</i>	45
2.5.1.1. L'inflammation	45

2.5.1.2.	La neuroangiogenèse	47
2.5.1.3.	La sensibilisation périphérique et centrale	47
2.5.2.	<i>Le rôle du cannabidiol dans la prise en charge de l'endométriose</i>	48
2.5.2.1.	Effets du CBD sur les récepteurs CB1 et CB2	48
2.5.2.2.	Effets du CBD sur le récepteur sérotoninergique 5-HT _{1A}	51
2.5.2.3.	Effets du CBD sur le récepteur PPAR _γ	53
2.5.2.4.	Effets du CBD sur le récepteur TRPV1	56
2.5.2.5.	Effets du CBD sur le récepteur GABA-A	57
2.5.3.	<i>Interaction du CBD avec le microbiote vaginal</i>	59
3.	ROLE DU CBD DANS LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES (SOPK)	60
3.1.	PHYSIOPATHOLOGIE DU SOPK	60
3.1.1.	<i>Définition</i>	60
3.1.2.	<i>Symptômes</i>	61
3.2.	PRISE EN CHARGE DU SOPK	62
3.2.1.	<i>Traitement des manifestations cliniques de l'hyperandrogénie</i>	62
3.2.1.1.	Contraceptifs œstroprogestatifs	62
3.2.1.2.	Les anti-androgènes	63
3.2.1.2.1.	Acétate de cyprotérone	63
3.2.1.2.2.	Spironolactone	63
3.2.1.3.	Traitements complémentaires de l'hirsutisme	64
3.2.1.3.1.	L'épilation	64
3.2.1.3.2.	L'eflornithine	64
3.2.1.3.3.	Le finastéride	65
3.2.1.3.4.	Traitements complémentaires de l'alopécie : Le Minoxidil	65
3.2.1.4.	Traitements complémentaires de l'acné	65
3.2.1.4.1.	Locaux	65
3.2.1.4.2.	Systémiques	66
3.2.2.	<i>Traitement du syndrome métabolique</i>	66
3.2.3.	<i>Traitement de l'infertilité</i>	67
3.2.3.1.	Citrate de clomifène	67
3.2.3.2.	Gonadotrophines	68
3.2.3.3.	Létozole	70
3.2.3.4.	Drilling ovarien	70
3.2.3.5.	Assistance médicale à la procréation (AMP ou PMA)	71
3.3.	ROLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LE SOPK	71
3.4.	ROLE DU MICROBIOTE VAGINAL DANS LE SOPK	72
3.5.	LE CANNABIS THERAPEUTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DU SOPK	73
3.5.1.	<i>Effets du CBD sur l'anxiété / la dépression</i>	73
3.5.2.	<i>Effets du CBD sur le syndrome métabolique</i>	73
4.	LE CBD DANS LES CANCERS GYNECOLOGIQUES	76
4.1.	SOULAGEMENT DES SYMPTOMES LIES AU CANCER OU AUX TRAITEMENTS	76
4.1.1.	<i>Implication dans la douleur</i>	76
4.1.2.	<i>Implication dans les nausées et vomissements chimio-induits</i>	77
4.1.3.	<i>Implication dans l'anxiété, les troubles du sommeil et la dépression</i>	78
4.2.	EFFETS SUR LES CELLULES CANCEREUSES	79
4.2.1.	<i>Régulation de la prolifération et de la survie cellulaire</i>	79
4.2.2.	<i>Induction de la mort cellulaire programmée (apoptose, autophagie)</i>	80
4.3.	ROLE DU MICROBIOTE DANS LES CANCERS GYNECOLOGIQUES	80
4.3.1.	<i>Microbiote intestinal</i>	80
4.3.2.	<i>Microbiote cervico-vaginal</i>	82
5.	LES DIFFERENTES FORMES DE CBD	83
5.1.	LES FORMES ORALES	83
5.1.1.	<i>Huiles sublinguales</i>	83
5.1.1.1.	Généralités, avantages et inconvénients	83
5.1.1.2.	Médicaments à base de CBD en France	84
5.1.1.3.	Produits disponibles en officine en France	84
5.1.2.	<i>Gélules, comprimés et gummies</i>	86

5.1.2.1.	Généralités, avantages et inconvénients	86
5.1.2.2.	Produits disponibles en officine en France	87
5.1.3.	<i>Le spray oromucosal : Sativex®</i>	89
5.2.	LA FORME TOPIQUE.....	90
5.2.1.	<i>Généralités, avantages et inconvénients</i>	90
5.2.2.	<i>Produits disponibles en officine en France</i>	90
5.3.	LA FORME INHALEE	91
5.3.1.	<i>Généralités, avantages et inconvénients</i>	91
5.3.2.	<i>État de l'expérimentation actuelle de la forme inhalée en France</i>	92
5.4.	LES FORMES VAGINALES	92
5.4.1.	<i>Ovules / suppositoires vaginaux</i>	92
5.4.2.	<i>Tampon infusé au CBD</i>	93
CONCLUSION		94
BIBLIOGRAPHIE		96

Abréviations

Δ^8 -THC	Delta-8-tétrahydrocannabinol
Δ^9 -THC ou THC	Delta-9-tétrahydrocannabinol
Δ^9 -THCV	Delta-9-tétrahydrocannabivarine
μ -OPR	Récepteur opioïde μ
δ -OPR	Récepteur opioïde δ
2-AG	2-arachidonoyl glycérol
5-HT	Récepteur de la 5-hydroxytryptamine ou sérotonine
AEA	Anandamide
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
Akt	Ak-strain transforming (ou PKB = protéine kinase B)
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	Assistance médicale à la procréation
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
CB1	Récepteur cannabinoïde 1
CB2	Récepteur cannabinoïde 2
CBC	Cannabichromène
CBD	Cannabidiol
CBDV	Cannabidivarine
CBE	Cannabielsoine
CBG	Cannabigérol
CBL	Cannabicyclol
CBN	Cannabinol
CBND	Cannabinodiol
CBT	Cannabitriol
CBV	Cannabivarine
COP	Contraception œstroprogestative
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CREB	cAMP response element-binding protein

DHT	Dihydrotestostérone
DIU	Dispositif intra-utérin
DPC	Douleurs pelviennes chroniques
ERK	Extracellular signal-regulated kinases
EVA	Échelle visuelle analogique
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
FSH	Hormone de stimulation folliculaire
GABA	Acide γ (gamma)-aminobutyrique
GABA-A	Récepteur de l'acide γ -aminobutyrique de type A
GIRK	G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channels
GlyR	Récepteur de la glycine
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
GPR18	Récepteur 18 de la protéine G
GPR55	Récepteur 55 de la protéine G
IUI	Insémination intra-utérine
IL-1	Interleukine 1
IL-1 β	Interleukine 1 β
IL-6	Interleukine 6
IL-8	Interleukine 8
IMC	Indice de masse corporelle
IRS-1	Insulin Receptor Substrate-1
LH	Hormone lutéinisante
LPI	Lysophosphatidylinositol
LPS	Lipopolysaccharides
LVN	Levonorgestrel
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NADA	N-arachidonoyl-dopamine
NGF	Facteur de croissance nerveuse
NK	Cellules tueuses naturelles
NTS	Noyau du tractus solitaire

OAE	Virodhamine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PGE2	Prostaglandine E2
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PKA	Protéine kinase A
PMA	Procréation médicale assistée
PPAR γ	Récepteur gamma γ activé par les proliférateurs de peroxysomes (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma)
RANTES	Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted
RCPG	Récepteur couplé aux protéines G
ROS	Radicaux libres (Reactive Oxygen Species)
RXR	Retinoid X Receptor
SHBG	Sex Hormone-Binding Globulin
SOPK	Syndrome des Ovaires Polykystiques
TNF α	Facteur de Nécrose Tumorale α
TRPA1	Potentiel transitoire du récepteur ankyrine 1
TRPM8	Potentiel transitoire du récepteur de la mélastatine 8
TRPV	Potentiel récepteur transitoire vaniloïde
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction

Les maladies gynécologiques chroniques telles que l'endométriose et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK ou SOMP) représentent un enjeu majeur de santé publique. Elles touchent une proportion importante de femmes en âge de procréer et ont un impact significatif sur la qualité de vie, la santé mentale, la fertilité et le bien-être global. Malgré les avancées médicales, les traitements actuels restent parfois insuffisants, mal tolérés ou symptomatiques, justifiant la recherche de stratégies thérapeutiques complémentaires ou alternatives. Dans ce contexte, le cannabis *Cannabis sativa L.* suscite un intérêt croissant en raison de ses propriétés anti-inflammatoires, analgésiques, anxiolytiques, neuroprotectrices et métaboliques.

En effet, le cannabis *Cannabis sativa L.* est une plante médicinale utilisée par l'humanité depuis plusieurs millénaires pour ses propriétés thérapeutiques, rituelles et industrielles. Longtemps marginalisé en raison de ses effets psychotropes et de son usage récréatif, le cannabis connaît depuis plusieurs décennies un regain d'intérêt scientifique majeur, notamment grâce à l'identification de ses principes actifs non psychotropes, en particulier le cannabidiol (CBD).

L'utilisation du cannabis thérapeutique s'étend également au domaine de l'oncologie gynécologique, tant pour le soulagement des symptômes liés à la maladie ou aux traitements que pour ses effets potentiels sur la prolifération et la survie des cellules tumorales.

Ainsi, l'objectif de cette thèse est d'analyser de manière exhaustive l'utilisation du cannabis thérapeutique, et plus particulièrement du CBD, dans certaines pathologies gynécologiques.

1. Histoire et propriétés de la plante *Cannabis sativa L.*

1.1. Histoire

Des preuves archéologiques montrent que le cannabis était utilisé dès 8000 av. J.C. en Chine et en Europe de l'Est, notamment sur des poteries décorées de fibres de chanvre⁽¹⁾. Elle aurait

fait partie des premières plantes domestiquées par l'homme en raison de ses fibres robustes, de ses graines nutritives et des propriétés médicinales de sa résine⁽¹⁾.

L'utilisation médicale du cannabis est documentée pour la première fois vers environ 2700 avant J.C avec la description des propriétés thérapeutiques par un empereur chinois considéré comme le père de la médecine chinoise, Shen-nung⁽²⁾. Le cannabis était une partie intégrante de la plus ancienne pharmacopée connue, le pen-ts'ao ching. Appelé "Ma fen", le cannabis était recommandé pour traiter plus d'une centaine de maladies, notamment les douleurs rhumatismales, la goutte, les troubles gynécologiques, le bérubéri, la constipation et le paludisme. De plus, le Pen-ts'ao ching notait également que la consommation à long terme de "Ma fen" pouvait entraîner des effets psychoactifs, provoquant des hallucinations (« voyait des démons ») et un sentiment de connexion avec les esprits, ainsi qu'un allègement corporel. Le chamanisme a permis la diffusion du cannabis en Asie et en Inde⁽²⁾.

Durant l'Antiquité, en Égypte antique, le papyrus Ebers daté de 1500 ans av. J.C.^(1,2) fait référence à l'utilisation de cannabis pour soigner les inflammations vaginales⁽¹⁾, sous forme d'onguent ou fumigation.

Au Moyen-Âge, l'empereur Charlemagne incite fortement la culture du chanvre. À cette époque, le chanvre était considéré comme une ressource stratégique cruciale, garantissant la prospérité en raison de la multitude d'utilisations offertes par ses fibres, notamment dans la fabrication de vêtements, de cordages et de voiles. En parallèle, les prisonniers de guerre chinois vont transmettre aux Arabes comment fabriquer du papier, servant ainsi de support à des nombreux textes religieux, scientifique, littéraire ou philosophique^(1,3).

Au XVIIe et XVIIIe siècles, le chanvre prend une place capitale dans la société, de la même manière que le pétrole ou le nucléaire aujourd'hui⁽³⁾. Celui-ci a permis la fabrication de cordages, de câbles, d'échelles, de haubans et de voiles, importants éléments de l'époque pour les navires n'avançant qu'avec la force du vent^(1,3).

Au XIXe siècle, le cannabis était utilisé en Occident à des fins médicinales, principalement sous forme de teinture alcoolique⁽¹⁾. L'introduction est attribuée au médecin irlandais William

Brooke O'Shaughnessy après son séjour en Inde en 1841. C'est ainsi que la reine Victoria d'Angleterre a utilisé du cannabis pour soulager ses douleurs menstruelles^(1,2).

Les Mexicains ont également commencé à cultiver du cannabis, contribuant à populariser le terme "marijuana" pour désigner cette plante. Aux États-Unis, dans les années 1920 et 1930, le cannabis était très répandu et populaire. Face à cette montée en popularité, en 1937, le « Marihuana Tax Act » a été promulgué aux États-Unis, instaurant une taxe sur la production, le commerce, l'usage industriel et médical du cannabis^(3,4).

Cette réglementation a mis un terme à l'usage, déjà limité, du cannabis à des fins médicales. En 1942, le cannabis a été complètement exclu de la pharmacopée américaine, et la pharmacopée française a suivi en supprimant le cannabis suite au décret du 27 mars 1953⁽⁴⁾.

Au cours du XIXe et du XXe siècle, plusieurs découvertes importantes ont été faites dans le domaine de la chimie du cannabis. En 1896, les chimistes anglais Spivey-Wood et Eastenfield ont isolé le cannabinoïde, dont la formule chimique a été établie en 1903 par Frankel⁽⁴⁾. En 1940, les chercheurs britannique Alexander Todd et américain Roger Adams ont isolé le cannabidiol (CBD), un composé de la marijuana non psychoactif. Cependant, la découverte la plus significative dans la compréhension de l'action du cannabis a été réalisée en 1964 par deux scientifiques israéliens, Yehiel Gaoni et Raphael Mechoulam, qui ont identifié la structure chimique du delta 9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC ou THC), le principal responsable des effets psychotropes du cannabis⁽⁴⁾.

Cette découverte a ouvert la voie à de nombreuses recherches fondamentales sur les cannabinoïdes, révélant plus de soixante composés distincts dans le cannabis. De plus, la découverte des récepteurs membranaires cannabinoïdes de type CB1 et CB2 a permis une meilleure compréhension de la modulation du système endocannabinoïde, ouvrant la porte au développement de dérivés synthétiques ciblant ce système⁽²⁾.

1.2. Classification et description botanique

1.2.1. Classification

Le nom de la plante Cannabis trouve son origine dans une ancienne langue scythe ou thrace, qui a été empruntée au persan sous l'appellation "kanab", puis en grec sous la forme "κάνναβις" (kánnabis), et finalement en latin en tant que "cannabis". C'est à partir du terme germanique dérivé de celui-ci que le mot "chanvre" en anglais est formé. Le terme "chanvre" est à son tour la transcription de l'arabe "قنب" (kunneb)⁽⁵⁾.

Au XVIII^{ème} siècle, Carl von Linné (ou Carl Linnaeus) a développé un système de classification des organismes vivants, connu sous le nom de nomenclature binomiale, en se basant sur leurs similitudes anatomiques⁽⁶⁾. Dans ce système, le genre Cannabis a été décrit de trois manières différentes : *Cannabis sativa* par C. Linnaeus en 1753, *Cannabis indica* par J.B. Lamarck en 1785, et *Cannabis ruderalis* par D.E. Janischewsky en 1924. Ces classifications étaient basées sur des données physiques, morphologiques, chimiques et géographiques^(6,7).

Cette taxonomie complexe a suscité un débat persistant pour déterminer si le genre Cannabis consiste en une seule espèce, en plusieurs espèces distinctes ou sous-espèces⁽⁶⁾, généralement *sativa*, *indica*, *ruderalis* ou bien encore considérés comme des variétés⁽⁵⁾.

Selon la classification APG III (2009), le cannabis fait partie⁽⁵⁾ :

- Clade : Angiospermes, Dicotylédones vraies, Rosidées et Fabidées
- Ordre : *Rosales*
- Famille : *Cannabaceae*
- Genre : *Cannabis*
- Espèce : *Cannabis sativa* L

1.2.2. Répartition géographique

Le chanvre, originaire du sud-est asiatique, s'est progressivement répandu à travers le monde, à l'exception des déserts, des forêts tropicales et des zones polaires. Les climats les plus propices à sa culture se situent dans les régions subtropicales et les zones à climat tempéré⁽⁸⁾.

Il est présent sur tous les continents, avec les sous-espèces variant en fonction de la géographie. Plusieurs variétés de cannabis existent dont les plus connus sont *Cannabis sativa sativa*, *Cannabis sativa ruderalis* et *Cannabis sativa indica*. Par exemple, *Cannabis sativa sativa* se trouve principalement en Europe centrale, *Cannabis sativa indica* dans la péninsule arabique, en Afrique et en Asie centrale (Himalaya, Pakistan, Afghanistan et Nord de l'Inde), tandis que *Cannabis sativa ruderalis* s'est développé au sud-est de la Russie et du Caucase jusqu'à la Chine⁽⁸⁾.

La culture du cannabis peut être entreprise dans toutes les régions du monde, que ce soit en plein air (ce qui est courant dans les zones de production à grande échelle) ou en environnements contrôlés (préférés par les cultivateurs clandestins)⁽⁹⁾. Cette plante se révèle résistante et prospère dans des sols légers, neutres, légèrement sablonneux, et qui ne contiennent pas d'argile. De plus, il est également possible de la cultiver en utilisant des méthodes hydroponiques^(9,10).

1.2.3. Description botanique

Le chanvre (*Cannabis sativa* L.) est une plante herbacée dont le cycle de vie est annuel (ne dépasse pas une année). En fonction des conditions environnementales, sa hauteur peut varier, allant de 60 centimètres à 3 mètres de haut⁽¹¹⁾, pouvant atteindre 6 mètres pour les plus grandes (Figure 1)^(5,12).



Figure 1 : Plant de *Cannabis sativa*⁽⁵⁾.

La tige est verte, droite, cannelée, plus ou moins ramifiée⁽¹¹⁾, velue et creuse dedans⁽¹²⁾.

Deux types de feuilles habitent la tige⁽⁸⁾ :

- Partie médiane et inférieure : opposées, palmatiséquées (feuille palmée dont les divisions atteignent la base du limbe) avec 5 à 7 segments (folioles) de taille inégale, allongés et à bords dentés (Figure 2).
- Partie supérieure : les feuilles deviennent alternes et simples ou divisées en 3 segments.

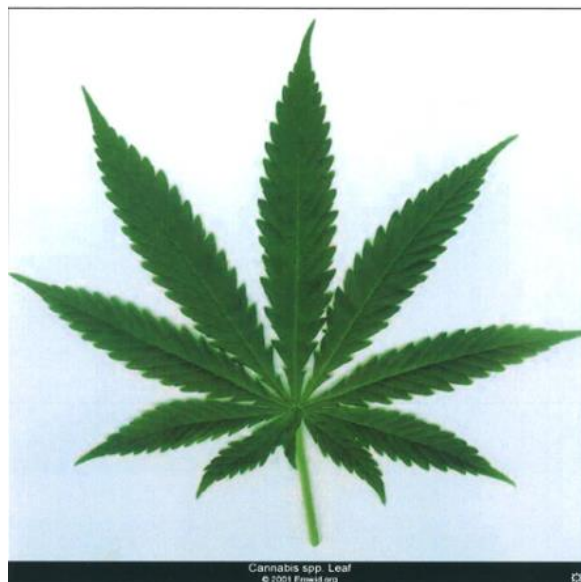


Figure 2 : Feuille de *Cannabis sativa* L. avec aspect palmé et denté⁽⁸⁾.

C'est une plante dioïque, ce qui signifie que les fleurs mâles et les fleurs femelles sont portées par des pieds distincts⁽⁸⁾.

Les plants mâles sont relativement minces et portent des fleurs regroupées en grappes pendantes. Chaque fleur est entourée de cinq sépales formant une enveloppe protégeant les organes reproducteurs : le périanthe. Cinq étamines sont quant à elles terminées par de longues anthères qui libèrent un pollen blanc-jaune très fin et léger. Les plantes femelles, qui sont plus hautes et plus denses, produisent des fleurs très petites qui sont souvent entremêlées de bractées à peine discernables, sauf lorsqu'elles sont regroupées en cyme.

Les plants femelles contiennent généralement une concentration plus élevée en Δ^9 -THC que les plants mâles⁽¹¹⁾.

Suite à une pollinisation par le vent (anémophile), un fruit se développe à partir de la fleur sur la plante femelle. Ce fruit, appelé chènevis (akène ovoïde), est sec, ne s'ouvre pas spontanément et mesure environ 5 millimètres. Le plant mâle meurt après la floraison.

La plante entière est velue, recouverte de poils qui ont pour certains une fonction glandulaire, leur permettant de sécréter une résine de couleur rouge-brun. Les pieds femelles sécrètent plus de résine que les pieds mâles. Celle-ci assure la protection de la plante contre la dessiccation et contre les herbivores, de par l'odeur forte^(11,13).

1.3. Composition biochimique de la plante

Jusqu'à présent, environ 500 composants naturels du chanvre ont été identifiés : des acides aminés, des protéines, des sucres, des terpènes, des cannabinoïdes, des flavonoïdes, des vitamines, des hydrocarbures, des alcaloïdes, des aldéhydes, des cétones, des acides gras, des pigments, et d'autres composants⁽¹⁴⁾.

1.3.1. Les cannabinoïdes

1.3.1.1. Généralités

Le cannabis renferme une multitude de composés. Parmi eux, les cannabinoïdes, propres au cannabis sont responsables de leurs effets psychotropes chez l'Homme⁽¹⁵⁾. Plus d'une centaine de cannabinoïdes ont été recensés⁽¹⁶⁾, le Δ^9 -THC étant le principal, classé d'ailleurs comme stupéfiant⁽¹⁵⁾. Ce sont les inflorescences (les feuilles et les sommités fleuries) qui renferment la majorité des composés cannabinoïdes⁽¹⁷⁾.

La concentration en cannabinoïdes dépend de⁽¹⁸⁾ :

- La partie de la plante : la concentration est plus élevée dans les sommités fleuries.
- Le sexe de la plante : elle est produite en plus grande quantité chez les plantes femelles.
- L'âge de la plante : plus elle est jeune, plus la concentration dans la résine est faible.
- Les conditions de culture : l'humidité, la lumière, la teneur en oxygène de l'air, etc.
- La variété de cannabis⁽¹⁸⁾.

Ce sont des phénols tricycliques composés de 21 atomes de carbone, se caractérisant par (Figure 3)⁽¹¹⁾ :

- Un cycle aromatique avec un substituant hydroxyle en position 1 et un groupement alkyle en position 3,
- Un cyclohexane,
- Un noyau pyrane.

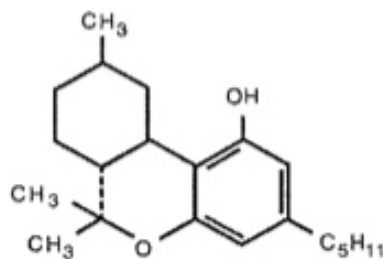


Figure 3 : structure générale d'un cannabinoïde⁽¹¹⁾.

1.3.1.2. Les différents types de cannabinoïdes

Les cannabinoïdes sont un groupe de substances chimiques capables d'activer les récepteurs aux cannabinoïdes présents dans le corps. Il en existe trois catégories, selon leur origine⁽¹⁶⁾:

- Les cannabinoïdes endogènes (endocannabinoïdes) : ce sont les ligands endogènes capables d'interagir avec les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. Ce sont des dérivés des acides gras, principalement de l'acide arachidonique⁽¹⁹⁾.

Il existe actuellement 6 endocannabinoïdes connus :

- L'anandamide (AEA ou arachidonoyléthanolamide ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_4\text{CONHC}_2\text{H}_4\text{OH}$)
- 2-arachidonoyl glycérol (2-AG)
- N-arachidonoyl-dopamine (NADA)
- 2-arachidonoyl glycéryl éther
- Virodhamine (OAE ou O-arachidonoyl éthanolamine)
- Lysophosphatidylinositol (LPI)

Les plus étudiés sont le 2-AG et l'anandamide, qui est également le premier à avoir été découvert⁽¹⁶⁾.

- Les cannabinoïdes synthétiques : par exemple la nabilone ou le dextranabinol (Figure 4)⁽¹⁹⁾.

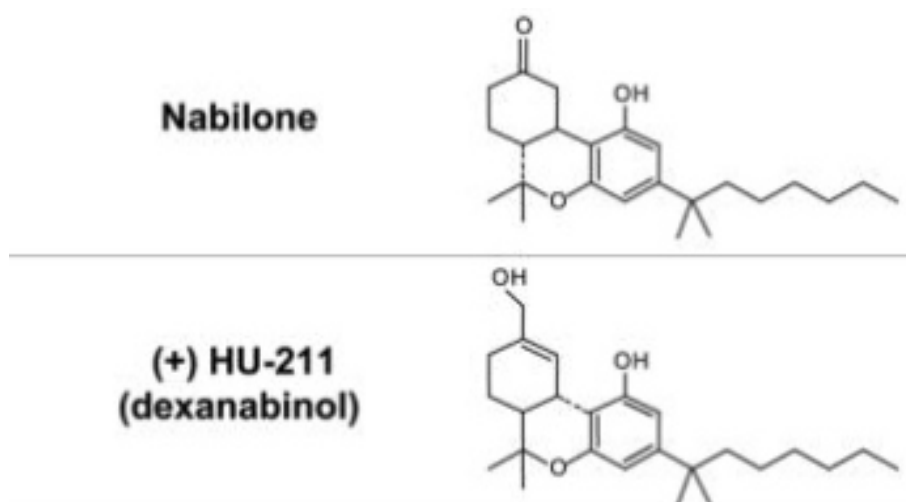


Figure 4 : Structure du nabilone et du dextranabinol⁽¹⁹⁾.

- Les cannabinoïdes d'origine végétale (phytocannabinoïdes) : une centaine sont issus de la plante de cannabis^(16,20) (Tableau I), de façon plus ou moins abondantes (Figures 5 et 6).

Tableau I : Constituants abondants et moins abondants du *Cannabis sativa* L.⁽²⁰⁾.

Les plus abondants (Figure 5)	Les moins abondants (Figure 6)
▪ Δ^9-tétrahydrocannabinol (Δ^9-THC) ▪ Cannabidiol (CBD) ▪ Δ^8-tétrahydrocannabinol (Δ^8-THC) ▪ Cannabinol (CBN) ▪ Cannabigérol (CBG) ▪ Cannabichromène (CBC) ▪ Δ^9-tétrahydrocannabivarine (Δ^9-THCV) ▪ Cannabivarine (CBV) ▪ Cannabidivarine (CBDV)	▪ Cannabinodiol (CBND) ▪ Cannabielsoine (CBE) ▪ Cannabicyclol (CBL) ▪ Cannabitriol (CBT)

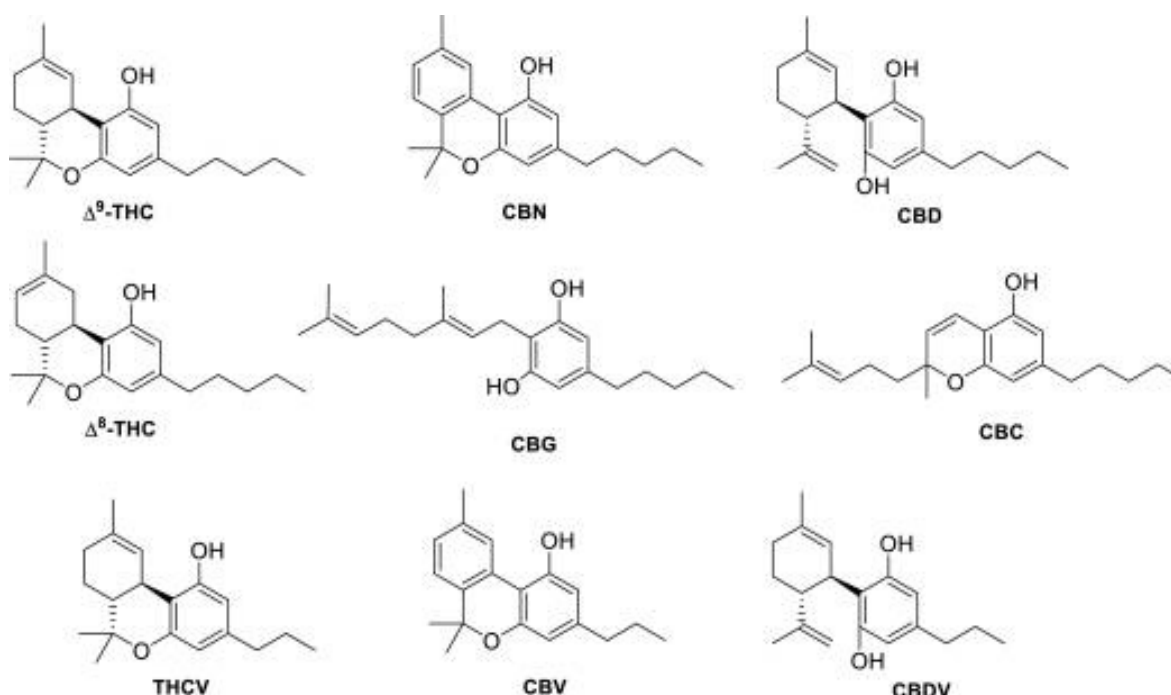


Figure 5 : Structures des phytocannabinoïdes les plus abondants⁽²⁰⁾.

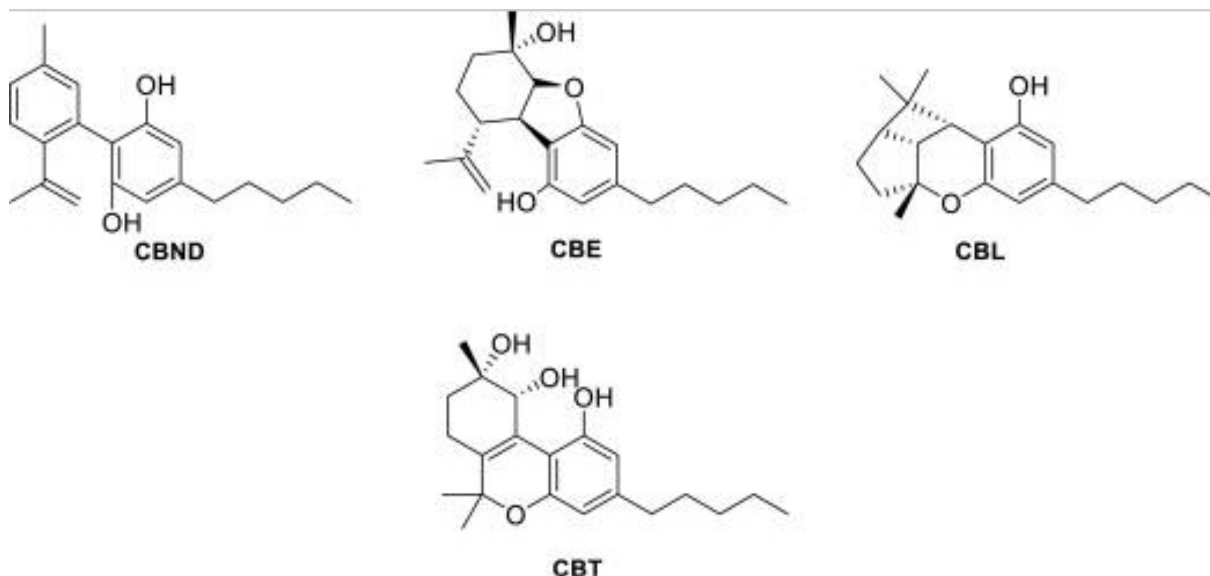


Figure 6 : Structure des phytocannabinoïdes les moins abondants⁽²⁰⁾.

1.3.1.3. *Le delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC ou THC)*

La première découverte pharmacologique a été l'isolation et la synthèse du Δ^9 -THC qui est le constituant psychotrope le plus important du cannabis (Figure 5). Isolée pour la première fois en 1964 par le professeur Raphael et Yechiel Gaoni, c'est le constituant principal du cannabis^(13,21). Bien que le Δ^9 -THC ait été identifié, sa cible cellulaire est restée inconnue pendant plus d'un quart de siècle, principalement en raison de la forte lipophilie du composé⁽¹⁹⁾.

Le Δ^9 -THC est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2⁽²⁰⁾. Cette liaison module l'activité des neurones en réduisant la libération de neurotransmetteurs⁽²²⁾. Ainsi son profil d'activité varie en tant qu'agoniste ou antagoniste selon le type cellulaire, l'expression des récepteurs et de la présence d'autres endocannabinoïdes ou d'autres agonistes complets⁽²⁰⁾. L'affinité du Δ^9 -THC pour les récepteurs CB1 et CB2 correspond ou dépasse celle des autres phytocannabinoïdes⁽²²⁾.

Sa structure carbonée lipophile lui permet de passer très facilement les différentes barrières (barrière hémato-encéphalique, barrière alvéolaire) ainsi que de s'accumuler dans les graisses (tissu adipeux)⁽²³⁾. Cette molécule est responsable, en majorité, des effets thérapeutiques ainsi que psychoactifs, grâce à son interaction avec les récepteurs CB1⁽²²⁾.

- **Effets sur l'humeur** : La principale caractéristique du THC, et celle qui est la plus recherchée de la part des consommateurs, est l'effet euphorisant ou « high », comprenant une sensation d'ivresse, une diminution de l'anxiété, de la vigilance. Cet effet euphorisant est obtenu par la libération de dopamine par le THC. En revanche, ces effets sont dose-dépendants. À forte dose, la consommation de THC entraîne l'effet opposé en exacerbant l'anxiété associée à la peur et au stress, pouvant déclencher des crises de paniques sévères, de la paranoïa, etc^(24,25).
- **Effet sur la perception** : Le ressenti par les sens est décuplé, tout est plus vif (couleurs, sons, émotions). La perception spatiale ainsi que celle du temps sont perturbées, provoquant une sensation où le temps semble s'écouler plus rapidement. Le THC peut provoquer une sensation d'euphorie, de confusion, des vertiges, tremblements, etc⁽²⁴⁾.
- **Effets sur la cognition et les performances psychomotrices** : Ces effets sont comparables à ceux de l'alcool, englobant un retard de réaction, une coordination motrice altérée, des perturbations spécifiques de la mémoire à court terme, des problèmes de concentration, etc⁽²⁴⁾.
- **Effets cardiovasculaires** : Il peut provoquer de la tachycardie, une vasodilatation, de l'hypotension et des pertes de connaissance⁽²⁴⁾.
- **Effets sur le système respiratoire** : Il peut provoquer une bronchodilatation, une diminution de la sécrétion salivaire expliquant la sensation de bouche sèche.
- Ainsi que bien d'autres effets sur le système immunitaire, le système endocrinien, les yeux, le système digestifs, etc⁽²⁴⁾.

Le Δ^9 -THC agit également en tant que ligand pour plusieurs cibles, et son activité non-CB1, non-CB2 est responsable de certains des effets physiologiques observés pour ce phytocannabinoïde⁽²⁰⁾ (Tableau II).

Tableau II : Cibles moléculaires du Δ^9 -THC⁽²⁰⁾.

Activité non CB1 / non CB2		
Cible		Fonctionnalité
Δ^9-THC	GPR55	Agoniste Inhibe le LPI* (ligand endogène de GPR55)
	GPR18	Agoniste
	5-HT _{3A}	Antagoniste
	μ -OPR (MOR) et δ -OPR (DOR)	Modulateur allostérique
	PPAR γ	Agoniste
	GlyR	$\alpha 1$: Modulateur allostérique positif
		$\alpha 2$: Pas de réponse
		$\alpha 3$: Modulateur allostérique positif
	Canaux TRP	TRPV1 : pas de réponse
		Agoniste TRPV2, 3, 4
		Antagoniste TRPM8
		Agoniste TRPA1

*LPI : lysophosphatidylinositol

1.3.1.4. Le delta-8-tétrahydrocannabinol (Δ^8 -THC)

Le Δ^8 -THC est un isomère du Δ^9 -THC, se distinguant par la position de la double liaison (Figure 5). Le Δ^8 -THC a été initialement obtenu par cyclisation du cannabidiol (CBD). Il est plus stable que le Δ^9 -THC et possède une activité psychoactive grâce à son activité d'agoniste partiel modéré des récepteurs CB1 et CB2. Pour autant, peu d'informations ont été recensées sur une potentielle activité envers d'autres récepteurs non CB1/non CB2⁽²⁰⁾.

La puissance inférieure du Δ^8 -THC par rapport au Δ^9 -THC dans les études cliniques pourrait s'expliquer par une affinité réduite pour le récepteur cannabinoïde CB1, bien qu'il y ait la probabilité que d'autres mécanismes puissent également jouer un rôle⁽²⁶⁾.

1.3.1.5. Le cannabidiol (CBD)

En raison de ses bienfaits thérapeutiques prometteurs, le cannabidiol (Figure 5) est actuellement l'un des cannabinoïdes les plus examinés. Il a été prouvé que le CBD influence diverses fonctions corporelles ainsi que l'activité neuronale. Des propriétés anti-inflammatoire, analgésique, anti-anxiété, antitumorale et antiépileptique ont été mis en évidence par ce composé^(20,27).

Le CBD montre un manque d'affinité pour les récepteurs CB1 et CB2, bien que des études *in vitro* révèlent des effets antagonistes limités. Des recherches récentes, notamment celles de Laprairie et de ses collègues, indiquent que le CBD agit comme un modulateur allostérique négatif du Δ^9 -THC et des agonistes endogènes comme le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG), ce qui pourrait expliquer certains effets observés *in vivo*. De plus, le CBD inhibe l'absorption cellulaire de l'anandamide, ligand endogène du CB1, impactant directement le tonus endocannabinoïde.

Le CBD est impliqué dans la modulation de divers récepteurs en dehors du système endocannabinoïde (Tableau III), le récepteur de la sérotonine 5-HT_{1A} et le canal cationique à potentiel récepteur transitoire TRPV1 étant les deux cibles principales. Il agit comme un agoniste complet du 5-HT_{1A}, un agoniste partiel faible du 5-HT_{2A}, et un antagoniste non compétitif du 5-HT_{3A}, suggérant une implication dans les effets thérapeutiques liés à la sérotonine. De plus, le CBD est proposé comme activateur des récepteurs de l'adénosine A_{1A}^(20,27).

Tableau III : Cibles moléculaires du CBD⁽²⁰⁾.

CBD	Activité non CB1 / non CB2	
	Cible	Fonctionnalité
	GPR55	Antagoniste
	GPR18	Antagoniste
	5-HT _{1A}	Agoniste partiel
	5-HT _{2A}	Agoniste partiel
	5-HT _{3A}	Antagoniste

	μ - et δ -OPR		Modulateur allostérique positif
	PPAR γ		Agoniste
	GlyR	$\alpha 1$	Modulateur allostérique positif
		$\alpha 2$	Non déterminé
		$\alpha 3$	Modulateur allostérique positif
	GABA-A		Modulateur allostérique positif
	Canaux TRP		Agoniste TRPV1, 2, 3
			Agoniste TRPA1
			Antagoniste TRPM8

1.3.1.6. *Le cannabinol (CBN)*

Le cannabinol est le produit de l'oxydation du THC. La forme acide, présente dans la plante, génère le cannabinol lors du chauffage de celui-ci. Le CBN possède une faible activité psychoactive notamment de par son affinité plus importante pour le récepteur CB2.

Le CBN agit comme agoniste de TRPA1 et antagoniste des canaux TRPM8⁽²⁰⁾.

1.3.1.7. *Le cannabichromène (CBC)*

Le cannabichromène, l'un des phytocannabinoïdes les plus abondants dans la plante, a été découvert en 1966 par Gaoni et Mechoulam. Bien qu'il ne se lie pas significativement aux récepteurs CB1 et CB2, le CBC influence directement le système endocannabinoïde en inhibant l'absorption de l'anandamide. Son activité pharmacologique principale réside dans son potentiel en tant qu'agoniste puissant des canaux TRPA1, avec une capacité moindre à activer TRPV3 et TRPV4, tout en bloquant les récepteurs TRPM8⁽²⁰⁾.

1.3.1.8. *Tétrahydrocannabivarine (Δ^9 -THCV)*

Le THCV est un analogue propylique du tétrahydrocannabinol, différant uniquement par la longueur de sa chaîne alkyle lipophile (Figure 5).

Des divergences ont été constatées en ce qui concerne l'activité au niveau des récepteurs CB1 : le THCV est un antagoniste de ces récepteurs. Son activité d'agoniste partiel envers les récepteurs CB2 est la même que le Δ^9 -THC.

Le THCV, selon des recherches récentes, agit comme agoniste partiel du GPR55 et peut inhiber l'activité de l'agoniste complet endogène, le lysophosphatidylinositol (LPI). En dehors du système endocannabinoïde, il active les récepteurs 5HT1_A et divers sous-types de canaux TRP⁽²⁰⁾.

1.3.1.9. Cannabivarine (CBV)

Dérivé du cannabinoïde par une liaison propylique et obtenu par une réaction d'oxydation de la tétrahydrocannabivarine, la cannabivarine est un phytocannabinoïde non psychoactif⁽²⁰⁾.

1.3.1.10. Cannabidivarine (CBDV)

La cannabidivarine (Figure 5), analogue propylique du CBD sans propriétés psychoactives, montre une affinité quasi-inexistante pour les récepteurs CB1 et CB2. Il présente néanmoins un pouvoir inhibiteur sur l'activité du ligand endogène putatif LPI. En dehors du système endocannabinoïde, le CBDV cible également les canaux TRP, démontrant une activation significative du canal TRPA1 humain et agissant en tant que faible agoniste des canaux cationiques TRPV1, TRPV2 et TRPV3⁽²⁰⁾.

1.3.2. Autres principes actifs

Le cannabis renferme 21 variétés de flavonoïdes protégeant les plantes contre les rayons ultraviolets et agissant comme colorants végétaux. Certains flavonoïdes du cannabis, tels que l'apigénine et la cannaflavine A, ont des propriétés anti-inflammatoires, tandis que la quercétine est un puissant antioxydant, protégeant les cellules des radicaux libres⁽¹⁴⁾.

10 et 30% du chanvre est composé de terpènes, qui sont des molécules aromatiques et composent majoritairement les huiles essentielles⁽¹⁴⁾. Environ 150 différents dérivés sont

produits dans la résine de la plante⁽²⁸⁾. Les terpènes sont connus pour combattre l'inflammation du nasopharynx⁽¹⁴⁾. Certains terpènes du cannabis, tels que l'eugénol, ont des propriétés anti-inflammatoires et antibactériennes. D'autres, comme le 1,8-cinéol, stimulent le flux sanguin dans le cerveau, tandis que le linalol a des effets anxiolytiques et apaisants. Étant donné que des quantités minimales de cannabis sont recommandées à des fins médicales, les quantités absorbées de terpènes et de flavonoïdes sont également minimales, suggérant des effets pharmacologiques relativement faibles⁽¹⁴⁾.

1.4. Le système endocannabinoïde et ses récepteurs

Un endocannabinoïde est une molécule produite par l'organisme, capable de se lier à un récepteur cannabinoïde et d'activer les voies de signalisation associées à ce récepteur⁽²⁹⁾. Le système endocannabinoïde comprend des récepteurs spécifiques, des ligands endogènes ainsi que leurs voies de synthèse, de transport et de dégradation.

1.4.1. Les récepteurs cannabinoïdes : structure

Ces récepteurs CB1 et CB2 sont couplés aux protéines G présentant ainsi les caractéristiques communes de ces récepteurs, notamment une structure hélicoïdale α à 7 domaines transmembranaires, une extrémité N-terminale extracellulaire et une extrémité C-terminale intracellulaire (Figure 7)⁽³⁰⁾.

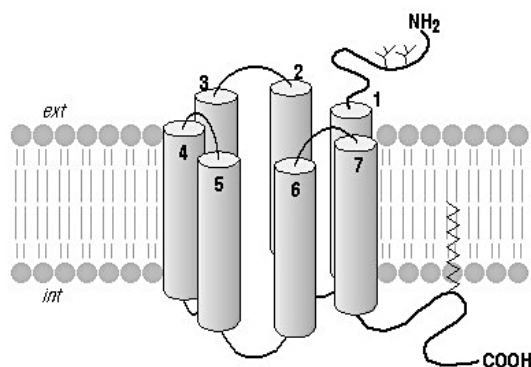


Figure 7 : Récepteur couplé aux protéines G avec 7 domaines transmembranaires⁽³⁰⁾.

Le système endocannabinoïde permet un rétrocontrôle de la transduction du signal. Un potentiel d'action parcourt l'axone du neurone pré-synaptique et permet la libération de neuromédiateurs dans la fente synaptique. Ceux-ci se fixeront sur leurs récepteurs post-synaptiques, déclenchant la synthèse d'endocannabinoïdes par le neurone post-synaptique. Ces endocannabinoïdes sont relâchés dans la fente synaptique et vont aller se fixer sur leurs récepteurs pré-synaptiques. C'est ce qu'on appelle la signalisation rétrograde⁽³⁰⁾.

1.4.2. Mécanismes de signalisation des récepteurs CB1

Lors de la fixation d'un ligand (endocannabinoïdes ou phytocannabinoïdes) aux récepteurs pré-synaptiques CB1, couplés aux protéines Gi/Go, la protéine G devient active. Cela aboutit à **l'inhibition de l'enzyme adénylate cyclase**, qui est responsable de la production d'AMPc. Il s'ensuit alors l'inhibition de l'enzyme PKA empêchant ainsi la phosphorylation des canaux potassiques K⁺ et calciques Ca²⁺.

Ainsi **une inhibition de l'entrée de calcium** à travers les canaux et une **stimulation de la sortie de potassium** conduisent à une cascade de signalisation des protéines kinases activées par des agents mitogènes, interrompant la libération de neurotransmetteurs inhibiteurs et excitateurs (glutamate, GABA, sérotonine, acétylcholine, noradrénaline, dopamine, D-aspartate...).

Pour finir, ces récepteurs permettent l'activation des systèmes MAP kinases induisant des effets à long terme affectant le processus de survie, la différenciation neuronale, la migration ou la prolifération cellulaire (Figure 8)^(13,19,30,31).

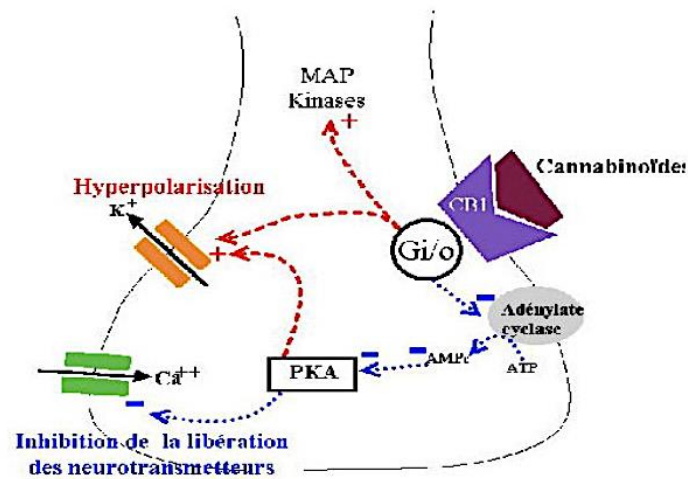


Figure 8 : Mécanismes de signalisation induits par les récepteurs cannabinoïdes CB1⁽³²⁾.

1.4.3. Localisations des récepteurs CB1

Les récepteurs CB1 sont exprimés dans le **système nerveux central** (SNC) (cortex cérébral ; ganglions de la base ; cervelet ; hypothalamus ; cortex cingulé antérieur et hippocampe) et dans certains **tissus périphériques** (leucocytes ; cellules endothéliales ; glande pituitaire ; glandes surrénales ; cœur ; testicules ; canal déférent ; iléon et vessie)^(13,19).

Les récepteurs CB1 se trouvent également sur les circuits de la douleur au niveau du cerveau et de la moelle épinière. Ces diverses localisations justifient l'effet analgésique des cannabinoïdes⁽¹³⁾.

1.4.4. Mécanismes de signalisation des récepteurs CB2

Les récepteurs CB2, couplés aux protéines Gi/Go, suppriment également l'activité de l'adénylate cyclase. Contrairement aux récepteurs CB1, les récepteurs CB2 ne régulent ni l'activité des ions calciques ni celle des canaux potassiques de rectification entrante⁽¹³⁾.

1.4.5. Localisations des récepteurs CB2

Les récepteurs CB2 sont, quant à eux, exprimés majoritairement dans le système immunitaire notamment la rate, la moelle osseuse, les amygdales, le thymus et le pancréas. Ils sont

exprimés par les cellules de l'immunité telles que les lymphocytes B et T, les macrophages, les mastocytes, et en de quantités plus faibles dans les monocytes et polynucléaires⁽¹³⁾.

1.5. Effets toxiques du CBD

1.5.1. Les effets à court terme (toxicité aiguë)

Plusieurs effets indésirables ont été identifiés, principalement lors de l'administration de doses élevées ou chez les individus sensibles.

Parmi les effets les plus fréquemment rapportés figurent la somnolence, la sédation et une sensation de fatigue ou de ralentissement cognitif. Ces manifestations peuvent altérer temporairement la vigilance et sont susceptibles de nuire à la conduite ou à l'exécution de tâches nécessitant une attention soutenue^(33–35). Certains utilisateurs décrivent également des vertiges, en particulier lors de la prise à jeun ou en cas de changement brutal de position, ce qui est généralement attribué à une légère hypotension induite par le CBD⁽³⁴⁾.

Des troubles gastro-intestinaux, tels que des nausées, des crampes abdominales ou des diarrhées, peuvent aussi survenir^(33,35). Une sécheresse buccale est également fréquemment observée, résultant vraisemblablement d'une réduction transitoire de la production salivaire^(33–35).

Un aspect important, souvent sous-estimé, de la toxicité aiguë réside dans les interactions médicamenteuses. Le CBD est un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450, notamment CYP3A4 et CYP2C19, intervenant dans la métabolisation de nombreux médicaments. À titre de comparaison, peuvent être cités parmi les inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4, le vérapamil et la clarithromycine, tandis que la rifampicine et la carbamazépine en sont des inducteurs. Cette inhibition enzymatique peut provoquer une élévation des concentrations plasmatiques de certains traitements (anticoagulants, antiépileptiques, antidépresseurs, immunosuppresseurs, etc) et accroître ainsi leur toxicité potentielle. Le métabolisme du CBD est moins dépendant des enzymes du cytochrome P450 que le THC⁽³⁶⁾. Ces interactions, bien que variables selon les individus, doivent être prises en compte lors de toute prise

concomitante de CBD et de traitements médicamenteux, surtout en automédication, particulièrement pour des doses de CBD supérieures à 300 mg/jour^(33,36–38).

1.5.2. Les effets à long terme (toxicité chronique)

La toxicité chronique du CBD est encore mal documentée en raison du manque d'études longitudinales de grande ampleur. Toutefois, plusieurs signaux issus de la recherche clinique et expérimentale méritent une attention particulière, notamment en ce qui concerne l'impact hépatique, les effets neurologiques à long terme, les risques endocriniens et des problèmes liés à la qualité des produits^(33,37).

La fonction hépatique constitue l'un des principaux sujets de préoccupation. Des études cliniques, notamment celles réalisées dans le cadre de l'usage thérapeutique du CBD (comme le médicament Epidyolex® destiné au traitement de certaines formes d'épilepsie), ont mis en évidence une élévation significative des enzymes hépatiques (transaminases) chez certains patients. Cette élévation, souvent dose-dépendante, peut refléter une atteinte hépatocellulaire, en particulier lorsque le CBD est associé à d'autres médicaments hépatotoxiques. Par conséquent, un suivi biologique régulier, incluant un bilan hépatique, est recommandé chez les utilisateurs chroniques, en particulier ceux présentant des antécédents de pathologies hépatiques^(37,39).

Par ailleurs, si le CBD ne semble pas entraîner de phénomène de dépendance ou d'abus, contrairement au THC, des interrogations subsistent quant à une éventuelle accumulation tissulaire et à des modifications neurophysiologiques à long terme. Certains utilisateurs chroniques rapportent une diminution de la vigilance diurne, un ralentissement psychomoteur ou une certaine instabilité émotionnelle. Ces observations cliniques suggèrent la nécessité de travaux complémentaires pour évaluer les effets cumulatifs du CBD sur le SNC⁽³⁵⁾.

D'un point de vue endocrinien, les données animales laissent entrevoir une influence du CBD sur certains paramètres hormonaux, notamment au niveau de la reproduction. Chez le rat, des altérations de la spermatogenèse et des modifications des taux de testostérone ont été

observées après une exposition prolongée. Si ces données ne sont pas transposables telles quelles à l'humain, elles incitent à la prudence, en particulier dans le cadre de projets de fertilité^(37,39).

Enfin, un risque souvent sous-estimé dans le cadre d'une utilisation chronique réside dans la qualité variable des produits disponibles sur le marché. L'absence d'une régulation stricte dans de nombreux pays conduit à la commercialisation de produits contenant des résidus de solvants, des métaux lourds, des pesticides, voire des taux de THC supérieurs à la limite autorisée. L'exposition prolongée à ces contaminants représente un risque toxique additionnel, indépendamment du CBD lui-même. De plus, le dosage réel en cannabidiol peut fortement varier d'un produit à l'autre, rendant difficile la maîtrise de l'apport quotidien^(33,40).

En conclusion, si le CBD bénéficie d'un profil de sécurité relativement favorable à court terme, son utilisation n'est pas exempte de risques, notamment dans une perspective d'usage prolongé ou d'automédication. En effet, il faut garder en tête que les patients n'informent pas forcément leur médecin de leur consommation de cannabis « illicite » à des fins thérapeutiques, invoquant des préoccupations concernant les répercussions juridiques (combinées 31,3%), le jugement sociétal (29,2%), la réaction du médecin (29,2%) ou la réticence présumée du médecin à prescrire (10,4%). Les médecins/prescripteurs doivent être conscients de la probabilité d'une consommation potentielle de cannabis en complément d'autres médicaments⁽⁴¹⁾.

La distinction entre toxicité aiguë et toxicité chronique permet d'appréhender de manière plus nuancée les effets secondaires potentiels du CBD. Dans un contexte d'essor rapide du marché du CBD, une surveillance post-commercialisation, ainsi que la mise en place d'études longitudinales robustes, s'imposent pour garantir un usage sûr et éclairé de cette molécule prometteuse, mais non dénuée de risques.

2. Rôle du CBD dans l'endométriose

2.1. Physiopathologie de l'endométriose

2.1.1. Définition de la pathologie

L'étymologie du terme "endométriose" associe le mot "endomètre" au suffixe "-ose", qui, dans ce contexte, désigne un "processus pathologique affectant X"⁽⁴²⁾.

L'endométriose est une pathologie gynécologique courante, inflammatoire et chronique. Elle est caractérisée par la présence anormale de fragments de muqueuse utérine, appelée endomètre, comprenant des glandes et du stroma, en dehors de la cavité utérine. Ce tissu, normalement présent uniquement dans l'utérus, joue un rôle de soutien, de protection et de connexion pour les nerfs, les vaisseaux sanguins et vaisseaux lymphatiques qu'il contient(Figure 9)^(43,44).

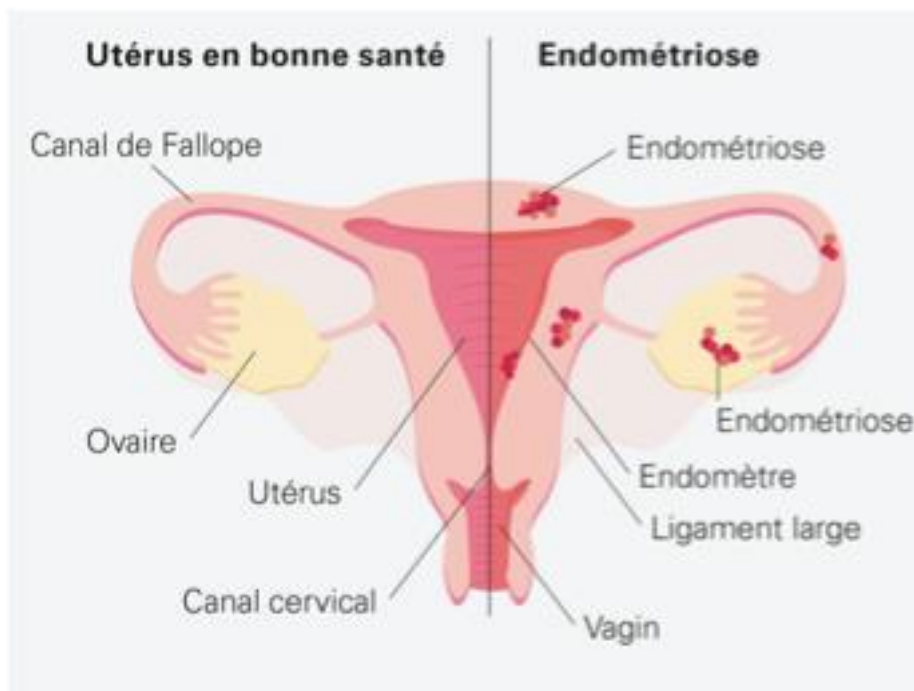


Figure 9 : Comparaison d'un utérus sain versus un utérus atteint d'endométriose⁽⁴⁴⁾.

Ainsi, ces foyers d'endométriose s'épaississent et saignent au moment des règles, mais ne peuvent être évacués naturellement sous l'effet des contractions utérines. Cela entraîne la formation de lésions, de nodules ou de kystes, accompagnés de réactions inflammatoires. Ce

processus génère également du tissu cicatriciel et des adhérences qui collent les organes voisins les uns aux autres, limitant ainsi leur mobilité et leur bon fonctionnement⁽⁴⁵⁾. C'est ce qu'on appelle la « théorie de l'implantation »⁽⁴⁶⁾.

L'endométriose est vraisemblablement une maladie multifactorielle, résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques, environnementaux et menstruels⁽⁴⁵⁾. Ce tissu, possédant les mêmes caractéristiques que la muqueuse utérine, subira ainsi à chaque cycle menstruel l'influence des fluctuations hormonales (œstrogènes)⁽⁴⁶⁾. C'est pour cela qu'on la qualifie de pathologie gynécologique hormono-dépendante ou œstrogéno-dépendante^(42,43).

2.1.2. Épidémiologie

Étant dépendante du cycle menstruel, cette maladie se manifeste chez les femmes en âge de procréer, et donc régressera lors de la ménopause⁽⁴³⁾. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)⁽⁴⁷⁾, en France, l'endométriose touche 10% des femmes en âge de procréer⁽⁴⁸⁾. À l'échelle mondiale, 190 millions de femmes seraient atteintes.

En France, une étude menée par Santé Publique France a estimé l'incidence de l'endométriose à 1,6 cas pour 1 000 femmes/an entre 2011 et 2017. Durant cette période, le nombre de femmes prises en charge à l'hôpital pour endométriose a augmenté, passant de 29 219 cas en 2011 à 35 187 cas en 2017. Cette augmentation pourrait refléter une meilleure reconnaissance de la maladie et une amélioration des diagnostics⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

2.1.3. Types d'endométriose

En fonction de leur physiopathologie et de leur localisation, les lésions endométriales peuvent être classées en 3 groupes majeurs (extra-utérine)^(46,51,52) :

- Endométriose péritonéale superficielle : lésions localisées à la surface du péritoine et les plus fréquentes. Elles sont de petites tailles, n'excédant pas plus de 5 millimètres.

- Endométriose kystique ovarienne : lésions hémorragiques qui forment des kystes sous le parenchyme ovarien. Elles sont le résultat d'une invagination intra-ovarienne et ne sont pas de véritables kystes. Elles sont de tailles variables, allant de quelques millimètres à quelques centimètres.
- Endométriose profonde sub-péritonéale : lésions s'insérant dans les organes aux alentours et de plus de 5 millimètres. Elles ont une composition plutôt fibreuse et le tissu endométrial est peu présent, ce qui rend ces lésions non hormono-dépendantes et faiblement influencées par l'aménorrhée^(46,48,52).

Il existe des formes d'endométrioses extra-pelviennes : l'endométriose thoracique, l'endométriose diaphragmatique, l'endométriose pariétale⁽⁴⁸⁾.

Il existe également une forme d'endométriose intra-utérine : l'adénomyose^(51,52).

2.1.4. Symptômes

Les symptômes sont multiples et varient d'une personne à l'autre. Cependant, leur intensité n'est pas corrélée à l'étendue des lésions.

- **Dysménorrhées** : symptôme le plus courant (50-90% des femmes)
 - Douleurs abdominopelviennes précédant ou accompagnant les règles
 - Efficacité partielle ou totale des antalgiques / anti-inflammatoires
 - Amélioration ou disparition des douleurs grâce à la pilule contraceptive
 - Ménorragies / métrorragies fréquemment associées
- **Dyspareuries** : douleurs ressenties pendant ou après les rapports sexuels.
- **Symptômes digestifs** : variés et non spécifiques
 - Douleur à la défécation (dyschésie)
 - Alternance diarrhée / constipation
 - Ballonnements

- Leur présence peut encourager la recherche d'endométriose au niveau du rectum ou du colon sigmoïde
- **Symptômes urinaires**
 - Difficulté d'uriner (dysurie)
 - Douleur de la vessie (cystalgie)
 - Envie fréquente d'uriner (pollakiurie)
- **Fatigue chronique**
 - L'endométriose, en raison de ses symptômes chroniques, prive l'organisme de tout répit. Celui-ci est continuellement affaibli par les fluctuations hormonales, les effets secondaires de certains traitements médicamenteux et les périodes de récupération post-chirurgicales.
- **Infertilité** : endométriose retrouvée chez 1/3 des femmes consultant pour infertilité.

La douleur gynécologique est LE symptôme le plus explicite de l'endométriose⁽⁵²⁻⁵⁵⁾.

2.2. Prise en charge de l'endométriose

Il n'existe pas de traitement spécifique ou curatif contre l'endométriose. Selon les recommandations de la HAS⁽⁵⁶⁾, les traitements vont permettre de limiter l'évolution de la maladie et la propagation des lésions⁽⁴⁷⁾. Ils ne sont entamés que si la maladie affecte la qualité de vie des patientes et/ou affecte le fonctionnement d'un organe^(57,58).

2.2.1. Traitement médicamenteux

Le traitement médical nécessite l'obtention de l'aménorrhée et a 2 objectifs principaux :

- Soulager les symptômes douloureux en réduisant l'inflammation par l'utilisation de traitements antalgiques ou anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Stopper la progression des lésions et diminuer les douleurs en inhibant l'activité ovarienne grâce à des traitements hormonaux⁽⁵²⁾. En l'absence de contre-indications

et lorsque la patiente n'exprime pas de désir de grossesse, le traitement de l'endométriose repose sur un traitement hormonal⁽⁵⁸⁾.

Voici selon l'OMS, les recommandations à suivre dans la prise en charge hormonale de l'endométriose⁽⁴⁷⁾ :

- Les traitements hormonaux de 1^{ère} intention sont la contraception œstroprogestative et le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel.
- Les traitements hormonaux de 2^{ème} intention sont la contraception microprogestative : voie orale au désogestrel, l'implant à l'étonogestrel, les analogues de la gonadolibérine (GnRH) ou le diénogest⁽⁵⁹⁾.

2.2.1.1. Les traitements hormonaux

2.2.1.1.1. Les contraceptifs œstroprogestatifs

La contraception œstroprogestative (COP) est l'un des traitements les plus utilisés en première intention pour la gestion de l'endométriose. Il s'agit de l'association d'œstrogènes (éthinyloestradiol) et d'un progestatif. Elle agit principalement en inhibant l'ovulation, inhibant la croissance de l'endomètre et le stabilisant, en réduisant ainsi les douleurs et les saignements (baisse de l'EVA de 3 à 9 points sur 10)^(60,61).

Il existe différentes formes galéniques : la pilule par voie orale, les patchs par voie transdermique et l'anneau par voie vaginale. La pilule peut être prise en continue ou en prise cyclique.

La prise cyclique réduit les dysménorrhées, les dyspareunies et les douleurs chroniques. Cependant, le dosage d'éthinylestradiol (20 µg *versus* 35 µg) n'influe pas sur l'efficacité sur la douleur. En revanche, les pilules de 2^{nde} génération entraînent risque thromboembolique veineux élevé comparé aux pilules de 1^{ère} génération qui ne contiennent pas de progestatif⁽⁶¹⁾.

L'anneau contraceptif s'est révélé efficace pour soulager les dysménorrhées, les douleurs non cycliques et la dyspareunie associée à la présence de nodules recto-vaginaux⁽⁶¹⁾.

2.2.1.1.2. Dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel (LVN)

Le DIU au lévonorgestrel est une option de première intention pour le traitement de l'endométriose, particulièrement utile en cas de douleurs pelviennes ou de saignements abondants⁽⁶¹⁾.

Il consiste à une libération en continue d'un progestatif (lévonorgestrel), dosé à 52mg, directement dans l'utérus (Mirena®). Cela va entraîner une atrophie de l'endomètre, réduisant les saignements et la stimulation des lésions d'endométriose, et un effet anti-inflammatoire local⁽⁶²⁾.

Le DIU a prouvé une efficacité notable dans la réduction des douleurs liées à l'endométriose avec une diminution de l'EVA d'environ 6 points sur 10^(42,61).

2.2.1.1.3. Contraception microprogestative au désogestrel

La contraception microprogestative au désogestrel, dosée à 75µg (Optimizette®, Cerazette®), est une option thérapeutique de 2^{ème} intention, efficace dans la prise en charge de l'endométriose, notamment en cas de contre-indication aux œstrogènes^(42,59,61).

Ce progestatif, administré par voie orale en prise quotidienne et continue, agit principalement en inhibant l'ovulation et en induisant une atrophie de l'endomètre, ce qui limite la stimulation des lésions d'endométriose. Il contribue également à réduire l'inflammation locale et à diminuer les douleurs pelviennes, les dysménorrhées, et les saignements menstruels^(61,63,64).

La contraception au désogestrel a démontré son efficacité en termes de satisfaction des patientes et de réduction des scores de douleur, avec une diminution d'au moins 2 points sur 10 de l'EVA après 6 mois⁽⁶¹⁾.

2.2.1.1.4. L'implant à l'étonogestrel (Nexplanon®)

L'étonogestrel est le métabolite actif du désogestrel⁽⁶⁵⁾. Ce dispositif, inséré sous la peau, agit de la même manière que la pilule au désogestrel et va ainsi inhiber l'ovulation et réduire l'inflammation^(63,65).

L'implant à l'étonogestrel s'est révélé efficace pour réduire les douleurs, comme en témoigne l'évaluation par EVA à 6 et 12 mois, tout en obtenant un haut niveau de satisfaction chez les patientes⁽⁶¹⁾.

2.2.1.1.5. Le diénogest

Le diénogest est un progestatif bénéficiant de l'AMM dans l'endométriose, mais n'étant pas pour autant remboursé⁽⁶¹⁾. Ce médicament agit principalement en réduisant les niveaux d'œstrogènes dans le corps, ce qui diminue la stimulation hormonale des lésions endométriosiques. Il induit un état hypo-estrogénique local qui limite la croissance des implants endométriaux, soulageant ainsi les douleurs pelviennes chroniques et les symptômes associés, tels que les douleurs menstruelles et les dyspareunies⁽⁶⁶⁾.

Son efficacité sur les douleurs a été démontrée par rapport au placebo, avec une réduction des scores de douleurs pelviennes qui se maintient jusqu'à 12 mois après l'arrêt du traitement⁽⁶¹⁾.

2.2.1.1.6. Agonistes de la GnRH

Les analogues de la GnRH comme le Décapeptyl®, le Gonapeptyl® ou l'Enantone® ont l'AMM pour l'endométriose et font partis des traitements de seconde intention^(61,67-69). Ils provoquent une stimulation initiale suivie d'une suppression prolongée de la libération des gonadotrophines (LH et FSH). Cela entraîne une diminution des taux d'œstrogènes, ce qui limite la prolifération des tissus endométriosiques, souvent dépendants de ces hormones^(42,70).

De nombreux gynécologues conseillent d'associer un traitement complémentaire aux agonistes de la GnRH afin d'améliorer la qualité de vie des patientes⁽⁵⁹⁾ et de limiter ou prévenir leurs effets secondaires, notamment la diminution de la densité minérale osseuse. Ce traitement « add-back thérapie » consiste à administrer simultanément un faible dosage d'œstrogène et un faible dosage de progestatif^(59,61,70).

Les analogues de la GnRH sont efficaces pour atténuer les dysménorrhées et les douleurs chez les patientes souffrant d'endométriose douloureuse, entraînant une réduction de l'EVA globale de 3 à 6 points après 10 mois de traitement.

Il est à noter que l'utilisation d'une add-back thérapie ne réduit pas l'efficacité des agonistes de la GnRH et que la prescription ne doit pas viser les moins de 16 ans⁽¹⁴⁾ et pour une durée maximale de 12 mois⁽⁶¹⁾.

2.2.1.1.7. Danazol

Le danazol est un principe actif qui a été historiquement utilisé dans le traitement de l'endométriose, mais son utilisation est aujourd'hui moins courante en raison de ses effets secondaires importants et de l'émergence d'autres options thérapeutiques plus sûres et mieux tolérées^(71,72), malgré le fait qu'il soit aussi efficace que d'autres traitements hormonaux pour atténuer les symptômes douloureux de l'endométriose, apportant un soulagement à environ 90 % des femmes⁽⁷¹⁾.

La HAS et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) ne mentionnent pas le danazol dans le traitement de l'endométriose, même si il a son AMM pour cette indication, mais il peut être utilisé soit en association avec la chirurgie, soit comme seul traitement hormonal chez les patients non répondeurs aux autres traitements⁽⁷³⁾.

2.2.1.2. Les traitements analgésiques

La douleur étant le symptôme prédominant de l'endométriose, les analgésiques sont fréquemment employés pour apaiser les patientes⁽⁷⁴⁾.

Les antalgiques de premier choix incluent les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène ou le naproxène, qui permettent de réduire l'inflammation et d'atténuer les douleurs pelviennes, mais dont la prescription n'est pas recommandée à long terme au vu des effets secondaires gastriques et rénaux⁽⁶¹⁾. Lorsque ces médicaments s'avèrent insuffisants, des antalgiques plus puissants, comme le paracétamol associé à des opioïdes faibles (codéine, tramadol), peuvent être prescrits. Cependant, l'usage prolongé des opioïdes est limité en raison du risque de dépendance et d'effets secondaires⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾.

2.2.2. Traitements chirurgicaux

Selon les recommandations pour la pratique clinique de l'endométriose publiées en 2018 par la HAS et le CNGOF⁽⁷⁸⁾, les traitements chirurgicaux de l'endométriose sont généralement envisagés lorsque les symptômes sont sévères, résistants aux traitements médicaux ou lorsque l'endométriose compromet la fertilité. C'est le traitement de dernière intention.

La chirurgie vise principalement à retirer les lésions d'endométriose, à restaurer l'anatomie pelvienne et à soulager la douleur^(78,79).

L'approche la plus courante est la coelioscopie (ou laparoscopie), une technique peu invasive qui permet d'explorer la cavité pelvienne et de traiter les lésions à l'aide de petites incisions. Cette méthode offre une récupération plus rapide et réduit les risques de complications.

Dans certains cas graves, une hystérectomie, qui consiste à retirer l'utérus, peut être envisagée, souvent accompagnée de l'ablation des ovaires si les lésions affectent ces organes. Cette option est généralement réservée aux patientes ne souhaitant plus avoir d'enfants, car elle entraîne une stérilité permanente.

Enfin, la prise en charge post-opératoire inclut souvent un suivi médical pour prévenir les récurrences⁽⁷⁹⁾.

2.3. Rôle du microbiote intestinal dans l'endométriose

Le microbiote intestinal, composé de milliards de micro-organismes (bactéries, virus, champignons), joue un rôle fondamental dans la régulation du système immunitaire, du métabolisme des hormones et de l'inflammation⁽⁸⁰⁻⁸²⁾. Ainsi, le microbiote intestinal joue un rôle dans l'endométriose⁽⁸³⁾.

Un déséquilibre du microbiote (dysbiose) peut favoriser une inflammation excessive et altérer la barrière intestinale, entraînant une augmentation des toxines et molécules pro-inflammatoires dans la circulation sanguine (Figure 10)⁽⁸⁰⁾. La dysbiose intestinale et l'inflammation affectant simultanément l'intestin et la cavité péritonéale contribuent à l'apparition de symptômes liés à l'endométriose, tels que la douleur et la fatigue^(80,83).

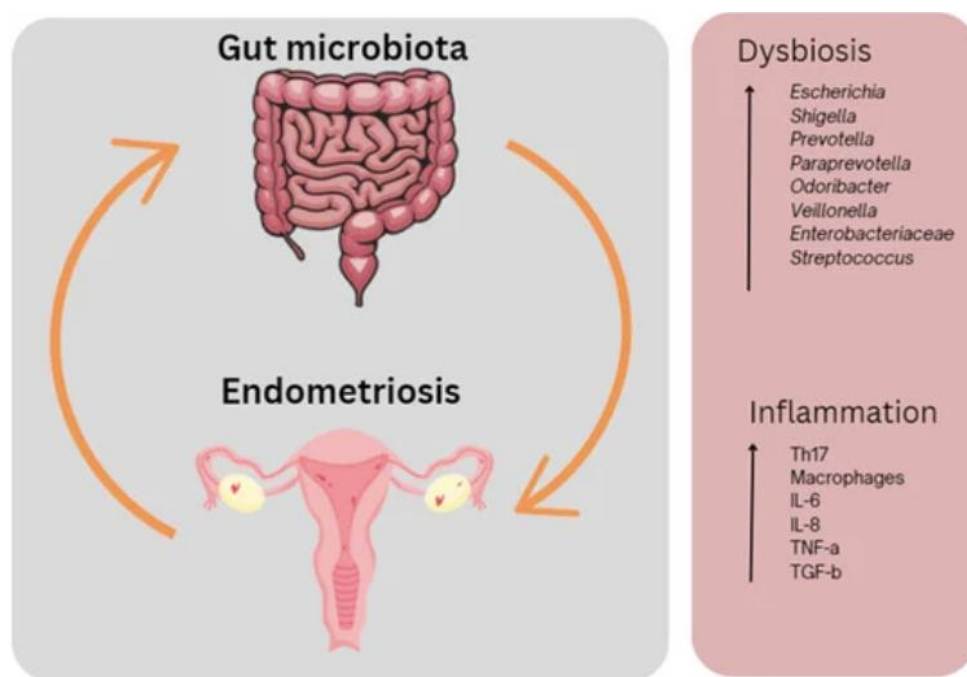


Figure 10 : Interaction entre le microbiote intestinal et l'endométriose⁽⁸⁰⁾.

De plus, certaines bactéries intestinales influencent le métabolisme des œstrogènes, hormones impliquées dans la progression de l'endométriose. Une altération de cet équilibre peut donc exacerber la maladie en augmentant la disponibilité des œstrogènes et en aggravant l'inflammation^(80,84).

Ainsi, le microbiote intestinal apparaît comme un facteur non négligeable dans la pathogenèse de l'endométriose et pourrait représenter une cible thérapeutique prometteuse^(80,83).

2.4. Rôle du microbiote vaginal dans l'endométriose

Le microbiote vaginal, essentiellement composé de bactéries du genre *Lactobacillus*, joue un rôle crucial dans la santé gynécologique en maintenant un environnement acide protecteur et en modulant la réponse immunitaire locale⁽⁸⁵⁾.

Chez les femmes atteintes d'endométriose, des études ont révélé des altérations significatives de ce microbiote, caractérisées par une diminution des *Lactobacillus* et une augmentation de bactéries potentiellement pathogènes telles que *Fusobacterium*, *Prevotella* et *Gardnerella*. Ces déséquilibres, ou dysbioses, sont associés à une inflammation accrue et pourraient favoriser la migration et l'implantation de cellules endométriales en dehors de l'utérus, contribuant ainsi au développement de l'endométriose^(85,86).

Des recherches ont mis en évidence la présence de *Fusobacterium* chez environ 64% des femmes souffrant d'endométriose, contre seulement 7% chez les femmes sans la maladie⁽⁸⁷⁾. Cette bactérie pourrait induire une réponse inflammatoire en activant des voies immunitaires spécifiques, telles que TLR4 et NF-κB, augmentant ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires. Dans des modèles animaux, l'élimination de *Fusobacterium* par des antibiotiques a entraîné une réduction significative des lésions endométriosiques, suggérant un lien causal potentiel^(85,86).

Par ailleurs, la diminution des *Lactobacillus* dans le microbiote vaginal peut compromettre la barrière protectrice naturelle du vagin, facilitant la colonisation par des bactéries nuisibles et exacerbant l'inflammation. Cette inflammation chronique pourrait perturber l'élimination des cellules endométriales rétrogradées pendant les menstruations, favorisant leur implantation ectopique^(85,86).

En somme, le microbiote vaginal semble jouer un rôle non négligeable dans la physiopathologie de l'endométriose. La compréhension de ces interactions ouvre la voie à de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques, telles que l'utilisation de probiotiques

pour restaurer un microbiote équilibré ou le ciblage spécifique de bactéries pathogènes impliquées dans la maladie.

2.5. Le cannabis thérapeutique dans la gestion de la douleur

2.5.1. Mécanismes impliqués dans les symptômes de la douleur

L'endométriose est une maladie inflammatoire caractérisée par des douleurs pelviennes chroniques (DPC)^(88,89). Plusieurs mécanismes contribuent à la douleur, notamment l'inflammation, la neuroangiogenèse et la sensibilisation centrale et périphérique, correspondant aux dysfonctionnements du traitement de la douleur par le système nerveux^(88,90).

2.5.1.1. *L'inflammation*

Les menstruations normales déclenchent une réponse immunitaire innée pour éliminer les cellules endométriales de l'utérus, régulée par la baisse des concentrations d'œstrogènes et de progestérone⁽⁹⁰⁾. Chez les femmes sans endométriose, les débris endométriaux ectopiques sont éliminés du péritoine par cette même réponse immunitaire, impliquant des neutrophiles, des macrophages, des cellules tueuses naturelles (NK) et des cellules dendritiques. La dysrégulation de cette réponse est liée à la physiopathologie de l'endométriose^(90,91).

En cas de menstruation rétrograde, des cellules de l'endomètre se déplacent dans la cavité péritonéale au lieu d'être éliminées^(90,92). Ces cellules adhèrent et forment des lésions sur le péritoine, où elles continuent de se comporter comme des cellules de l'endomètre, exprimant des récepteurs d'œstrogènes⁽⁹³⁾ et réagissant aux hormones sexuelles avec des phénomènes inflammatoires et menstruels récurrents. Des saignements similaires à ceux qui surviennent pendant les règles peuvent ainsi se produire dans le péritoine, au niveau des lésions⁽⁹⁰⁾.

L'inflammation générée par ces lésions et la présence de sang résiduel dans la cavité péritonéale entraîne l'accumulation de substances telles que le fer, les radicaux libres (ROS), la prostaglandine E2 (PGE2) et de l'acidité (Figure 11)⁽⁹⁰⁾.

Cette inflammation locale se manifeste par une augmentation des cytokines, chimiokines inflammatoires, facteurs de croissance, neutrophiles et prostaglandines dans la cavité péritonéale des patientes atteintes d'endométriose, et plus particulièrement chez celles qui souffrent de douleurs liées à cette maladie^(90,94).

Parmi ces médiateurs, la PGE₂, le facteur de nécrose tumorale α (TNF α), le facteur de croissance nerveuse (NGF), le RANTES (Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted), l'interleukine IL-8 et l'IL-1 β ont la capacité d'activer directement les nerfs sensoriels, ce qui suggère que l'inflammation joue un rôle majeur dans les douleurs liées à l'endométriose (Figure 11)^(90,93-95).

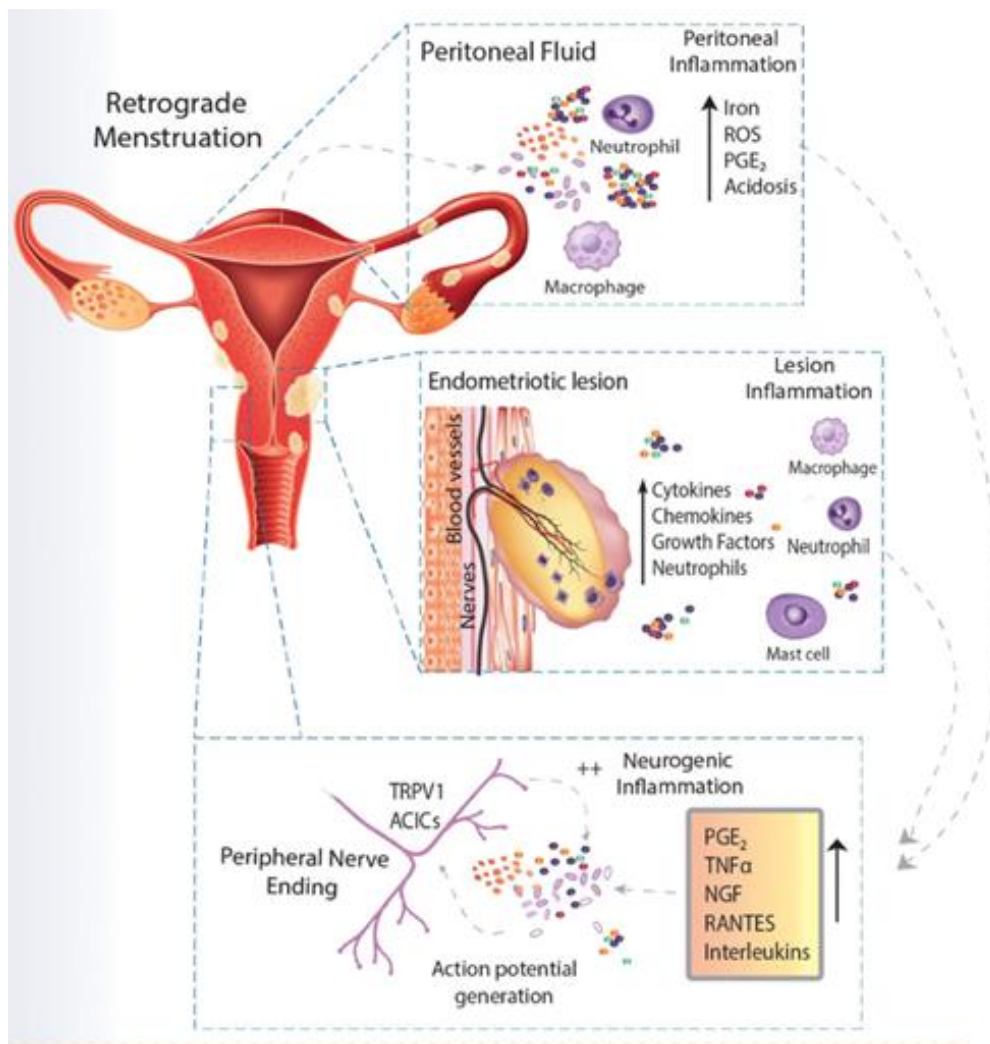


Figure 11 : Schéma d'une réponse immunitaire renforcée conduisant à des douleurs pelviennes chroniques dans l'endométriose⁽⁹⁰⁾.

2.5.1.2. *La neuroangiogenèse*

La douleur associée à l'endométriose est liée à la croissance de nouveaux nerfs et vaisseaux sanguins dans les lésions endométriales, un processus appelé neuroangiogenèse⁽⁹⁰⁾. Normalement, le tissu endométrial ne contient pas de nerfs sensoriels, qui sont impliqués dans la transmission de la douleur, mais lorsqu'il s'implante en dehors de l'utérus, il subit cette neuroangiogenèse⁽⁹⁰⁾.

Les œstrogènes et les cellules immunitaires, en particulier les macrophages, jouent un rôle clé dans la régulation de la neuroangiogenèse⁽⁹⁰⁾. Ces macrophages libèrent des facteurs de croissance, tels que le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et le NGF⁽⁹⁶⁾, dont la production est accrue en présence d'endométriose. En parallèle, ils exacerbent l'inflammation locale, stimulent le développement des lésions (pro-angiogéniques) et favorisent la neuroangiogenèse⁽⁹⁰⁾.

L'interaction entre les nerfs nouvellement formés et les médiateurs inflammatoires libérés par les lésions endométriosiques exacerbe l'inflammation et accentue l'hyperalgésie. Ainsi, la neuroangiogenèse contribue à la chronicisation et à l'intensification de la douleur, rendant l'endométriose particulièrement invalidante pour les patientes⁽⁹⁰⁾.

2.5.1.3. *La sensibilisation périphérique et centrale*

La sensibilisation centrale joue un rôle clé dans la douleur chronique associée à l'endométriose. Ce phénomène se produit lorsque le SNC amplifie les signaux douloureux, rendant le corps plus sensible à la douleur, même en l'absence de stimuli nocifs évidents^(88,90).

Dans le cas de l'endométriose, cette hypersensibilisation est causée par une stimulation prolongée ou hyperexcitabilité des nerfs périphériques (sensibilisation périphérique) en raison de l'inflammation et des lésions endométriosiques^(88,90).

Avec le temps, les neurones de la moelle épinière et du cerveau deviennent hyper-réactifs, intensifiant la perception de la douleur et contribuant à des douleurs pelviennes chroniques.

Ce mécanisme explique pourquoi certaines patientes ressentent des douleurs pelviennes chroniques après l'ablation des lésions et pourquoi la prise en charge de l'endométriose ne peut se limiter à un traitement chirurgical ou hormonal, mais doit inclure une approche globale intégrant la gestion de la douleur neuropathique et la rééducation du système nerveux^(90,94).

2.5.2. Le rôle du cannabidiol dans la prise en charge de l'endométriose

Le CBD interagit avec diverses cibles moléculaires impliquées dans la pathogenèse de l'endométriose et la manifestation de ses symptômes. Grâce à ses propriétés analgésiques, anti-inflammatoires, immunomodulatrices, anti-angiogéniques, antiprolifératives et neuroprotectrices, il représente un agent thérapeutique prometteur pour la prise en charge de cette maladie⁽⁹⁴⁾.

2.5.2.1. Effets du CBD sur les récepteurs CB1 et CB2

Le CBD agit principalement sur le système endocannabinoïde, qui joue un rôle clé dans la modulation de la douleur, de l'inflammation et de la réponse immunitaire^(94,97). Ce système repose notamment sur deux types de récepteurs : CB1, largement exprimés dans le système nerveux central et périphérique, et CB2, principalement présents sur les cellules du système immunitaire et impliqué dans les processus inflammatoires⁽⁹⁷⁾. Des études ont rapporté une expression accrue dans les lésions endométriosiques de l'ovaire. Leurs localisations ouvrent de nouvelles portes dans la prise en charge de l'endométriose⁽⁹⁸⁾.

Les récepteurs CB1 et CB2 jouent un rôle clé dans la régulation de la douleur dans l'endométriose en réduisant l'excitabilité neuronale et en modulant l'inflammation locale^(94,97,99). Contrairement au THC, qui est un agoniste des récepteurs, le CBD lui ne les active pas directement^(97,100). Cependant, il influence indirectement leur activité en **augmentant la concentration d'anandamide**, un endocannabinoïde naturellement présent dans l'organisme, qui se lie en tant qu'agoniste partiel aux récepteurs^(100–102).

L'anandamide, une fois fixée au récepteur CB1, exerce une **inhibition de l'adénylate cyclase**, une enzyme clé impliquée dans la production de l'AMPc⁽¹⁰³⁾. Cette inhibition entraîne une baisse des niveaux d'AMPc intracellulaires, ce qui réduit l'activation de la PKA. En conséquence, cela entraîne une diminution de la phosphorylation de différents canaux ioniques, notamment les canaux sodiques et calciques, ainsi que de protéines régulatrices de la neurotransmission (Figure 12)⁽¹⁰⁴⁾. Cette modulation au niveau cellulaire entraîne une réduction de la transmission des signaux de douleur, tant au niveau du système nerveux central que périphérique, limitant ainsi la perception de la douleur associée à l'endométriose⁽¹⁰³⁾.

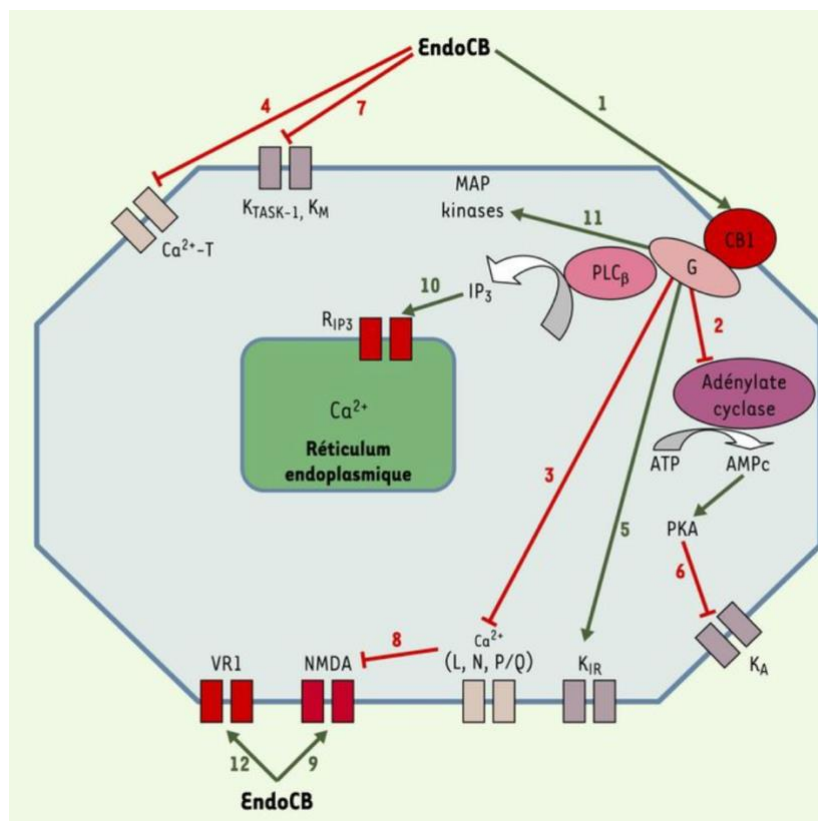


Figure 12 : Schéma des principales voies de transduction après action des endocannabinoïdes, comme l'anandamide, via les récepteurs CB1⁽¹⁰⁴⁾.

De plus, l'anandamide, lorsqu'il se lie aux CB1, **inhibe également la libération de neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs** au niveau des synapses⁽¹⁰⁵⁾. Parmi ces neurotransmetteurs, on trouve :

- **Le glutamate** : un neurotransmetteur excitateurs majeur impliqué dans la transmission de la douleur. Il est particulièrement présent dans les voies nociceptives où il intensifie la sensation douloureuse^(105,106).
- **Le GABA** : bien qu'il soit un neurotransmetteur inhibiteur, il joue un rôle clé dans la modulation de la douleur. Une diminution de la libération de GABA dans les régions du SNC impliquées dans la gestion de la douleur pourrait favoriser une meilleure gestion de l'inconfort^(105,106).

Pour finir, l'anandamide, en se fixant sur le récepteur CB2, produit également des effets anti-inflammatoires notables, en **réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires** des macrophages et mastocytes telles que TNF- α , IL-1, IL-6 et IL-1 β (Figure 13)^(103,107).

Ces molécules sont responsables de l'amplification de l'inflammation et de la douleur. L'activation des récepteurs CB2 **diminue ainsi l'infiltration des cellules immunitaires**, notamment les macrophages et mastocytes, limitant la réponse inflammatoire et modulant la progression des lésions endométriosiques.

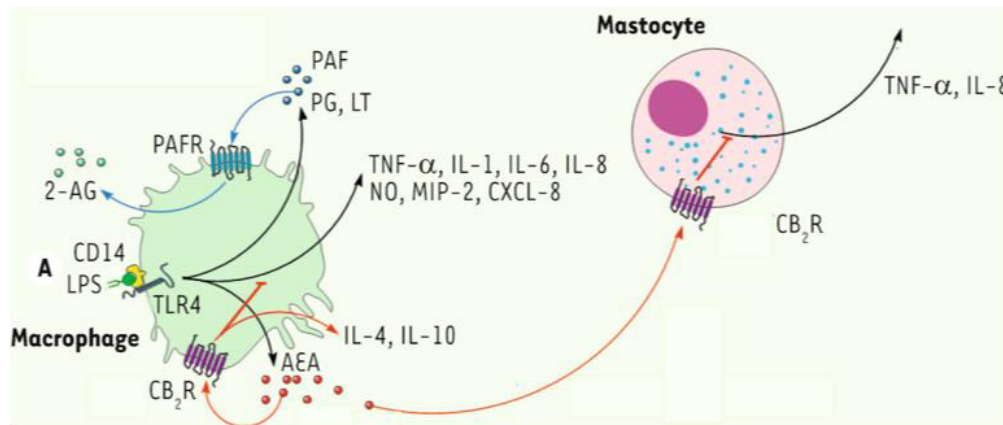


Figure 13 : Schéma de l'implication des récepteurs CB2 dans le contrôle de l'inflammation⁽¹⁰⁷⁾.

Le CBD entre en jeu en bloquant l'activité de la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase), responsable de la dégradation de l'anandamide dans l'organisme^(27,100,103). En inhibant cette enzyme, le CBD empêche la dégradation rapide de l'anandamide, et amplifie les effets analgésiques et anti-inflammatoires de l'anandamide, contribuant ainsi à soulager la douleur et à réduire l'inflammation dans les tissus affectés par l'endométriose^(100,103).

Ces actions du CBD sur les récepteurs CB1 et CB2 permettent une modulation à la fois de la douleur et de l'inflammation, contribuant à une meilleure prise en charge des symptômes de l'endométriose (Tableau IV).

Tableau IV : Récapitulatif des effets engendrés par le CBD sur les récepteurs CB1 / CB2.

Caractéristiques	CB1	CB2
Rôle	Modulation de la neurotransmission, notamment dans la gestion de la douleur et de l'excitabilité neuronale	Modulation de la réponse immunitaire et inflammatoire
Effet du CBD sur la douleur	Analgésique et de l'hypersensibilité nerveuse	Anti-inflammatoire et régulation du système immunitaire

2.5.2.2. Effets du CBD sur le récepteur sérotoninergique 5-HT_{1A}

Le récepteur 5-HT_{1A}, couplé à une protéine G de type Gi/Go, est un sous-type spécifique des récepteurs à la sérotonine (5-HT), un neurotransmetteur crucial dans la régulation de multiples fonctions physiologiques, notamment la perception de la douleur, l'anxiété, et l'équilibre de l'humeur^(108,109).

Les récepteurs 5-HT_{1A} sont largement répartis dans différentes régions du SNC, et leur activation produit des effets variés en fonction de leur localisation. **L'amygdale** et le **cortex préfrontal** sont deux régions fondamentales pour la gestion des émotions et des réponses à des stimuli stressants. L'amygdale est impliquée dans les émotions de peur et d'anxiété, tandis que le cortex préfrontal joue un rôle dans la régulation des émotions et de la prise de décision. L'activation des récepteurs 5-HT_{1A} dans ces zones contribue à inhiber la réponse émotionnelle, en diminuant l'activité neuronale, ce qui peut réduire l'anxiété et le stress^(109–111).

Une fois le récepteur activé, la sous-unité α_i de cette protéine G inhibe l'adénylate cyclase (AC), réduisant le niveau d'AMPc et l'activation de la PKA. En conséquence, la phosphorylation de plusieurs protéines intracellulaires impliquées dans l'excitabilité neuronale est diminuée, ce qui contribue à un effet global d'inhibition synaptique⁽¹¹¹⁾.

En parallèle, la sous-unité $\beta\gamma$ active les canaux potassiques **GIRK** (G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channels), entraînant une hyperpolarisation neuronale qui réduit la probabilité de déclenchement des potentiels d'action et donc l'activité neuronale. Elle inhibe également les canaux calciques voltage-dépendants (**Cav**), diminuant l'entrée de Ca^{2+} et la libération de neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate, renforçant ainsi l'effet inhibiteur du 5-HT_{1A}⁽¹⁰⁹⁾.

Le 5-HT_{1A} module aussi des voies secondaires comme **MAPK/ERK** (mitogen-activated protein kinase / extracellular signal-regulated kinases) et **PI3K/Akt**. La voie MAPK/ERK favorise la plasticité neuronale et les effets antidépresseurs des agonistes 5-HT_{1A} à long terme, tandis que PI3K/Akt participe à la neuroprotection en inhibant des facteurs pro-apoptotiques^(109,111).

Enfin, l'inhibition de l'AMPc et de la PKA limite la phosphorylation de **CREB** (cAMP response element-binding protein), réduisant l'expression de certains gènes liés au stress (Figure 14)
^(109,111).

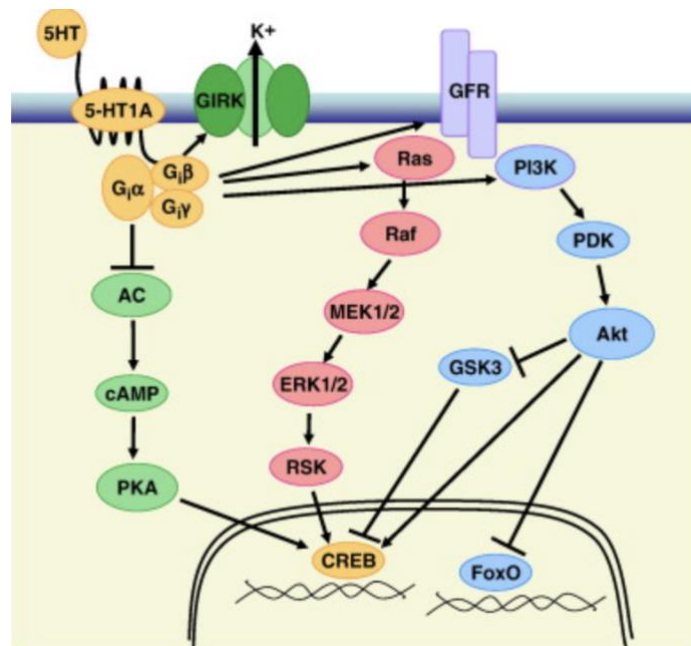


Figure 14 : Voies de transduction du signal régulées par le récepteur 5-HT1A⁽¹¹¹⁾.

En résumé, l'activation des récepteurs 5-HT1A réduit l'excitabilité neuronale, diminue la libération de neurotransmetteurs excitateurs et améliore la plasticité neuronale. Ces mécanismes expliquent leurs effets anxiolytiques, antidépresseurs et neuroprotecteurs, faisant du 5-HT1A une cible clé pour la gestion des troubles liés au stress et à l'anxiété^(109,111).

Le CBD est un **agoniste partiel** du récepteur 5-HT1A, ce qui signifie qu'il peut activer ce récepteur, bien que de manière moins puissante que la sérotonine elle-même⁽²⁷⁾. Il pourrait offrir un soulagement symptomatique aux patientes atteintes d'endométriose, en particulier pour la gestion de l'anxiété, qui est souvent exacerbée chez ces patientes. Le CBD pourrait ainsi aider à améliorer l'humeur et la tolérance au stress, en favorisant un équilibre émotionnel plus stable, contribuant ainsi à une meilleure qualité de vie des patientes^(27,94,112-115).

2.5.2.3. Effets du CBD sur le récepteur PPARγ

Les PPARγ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors gamma) sont des récepteurs nucléaires, localisés dans le noyau où ils agissent comme des facteurs de transcription en régulant l'expression de nombreux gènes impliqués dans la régulation du métabolisme, de l'inflammation et de la prolifération cellulaire⁽¹¹⁶⁻¹¹⁸⁾.

Les récepteurs PPAR γ sont exprimés dans plusieurs tissus impliqués dans l'endométriose⁽¹¹⁹⁾ :

- Tissu endométrial,
- Macrophages et cellules immunitaires,
- Fibroblastes péritonéaux et cellules stromales.

L'activation de ces récepteurs PPAR γ dans ces zones contribue à moduler l'inflammation, la prolifération cellulaire et la fibrose, qui sont des mécanismes clés dans la physiopathologie de l'endométriose^(119–121).

Activité antiproliférative

Dans le tissu endométrial ectopique, leur activation limite l'hyperprolifération des cellules endométriales en régulant l'expression des gènes contrôlant le cycle cellulaire et l'apoptose. En effet, les cellules endométriales ectopiques échappent à la mort cellulaire programmée, favorisant ainsi l'implantation et la progression des lésions. Les agonistes des PPAR γ ont démontré une capacité à restaurer l'apoptose dans ces cellules, réduisant ainsi la croissance des lésions⁽¹¹⁹⁾.

L'activation de PPAR γ repose sur sa formation d'un hétérodimère avec le **RXR** (Retinoid X Receptor), qui, une fois activé, se lie aux **PPRE** (Peroxisome Proliferator Response Elements) de l'ADN pour moduler l'expression des gènes régulant le cycle cellulaire et l'apoptose⁽¹¹⁹⁾. Dans les cellules endométriales ectopiques, plusieurs voies de signalisation pro-prolifératives sont généralement activées, notamment MAPK/ERK et PI3K/AKT, favorisant leur croissance et leur résistance à l'apoptose. L'activation de PPAR γ inhibe ces voies, réduisant ainsi la phosphorylation de ERK1/2, ce qui freine la progression du cycle cellulaire, et celle de AKT, diminuant ainsi l'expression des protéines anti-apoptotiques comme **Bcl-2** et **Bcl-xL** et augmentant l'expression des protéines pro-apoptotiques telles que **Bax**. Cette modulation entraîne la libération du cytochrome C depuis les mitochondries, activant les **caspases-9** et **caspases-3**, et déclenchant ainsi la mort cellulaire programmée⁽¹¹⁹⁾.

Par ailleurs, PPAR γ freine la progression des lésions en inhibant la **cycline D1** et en augmentant l'expression des inhibiteurs du cycle cellulaire (**p21** et **p27**), renforçant l'arrêt du cycle

cellulaire. Ces mécanismes permettent de limiter la croissance des cellules endométriales ectopiques et leur implantation^(117,119).

L'activation des PPAR γ joue un rôle crucial dans la régulation de l'expression de l'**aromatase**, une enzyme essentielle impliquée dans la biosynthèse des œstrogènes à partir des androgènes⁽¹¹⁹⁾. En réduisant l'activité de cette enzyme, les PPAR γ limitent la conversion des précurseurs hormonaux en œstrogènes actifs, ce qui entraîne une diminution de leur concentration locale. Or, ces hormones stéroïdiennes sont reconnues pour leur effet prolifératif sur les cellules endométriales. Ainsi, en modulant négativement la production locale d'œstrogènes, l'activation des PPAR γ participe indirectement à la réduction de la prolifération excessive de l'endomètre⁽¹¹⁹⁾.

Activité anti-inflammatoire

L'activation des PPAR γ dans l'endométriose joue un rôle crucial dans la modulation de l'inflammation chronique⁽¹²²⁾. En effet, l'endométriose est caractérisée par une surexpression de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-1 β ^(117,119,123). Ces molécules entretiennent un microenvironnement inflammatoire persistant qui favorise la prolifération et la survie des lésions endométriosiques, tout en exacerbant la douleur pelvienne chronique souvent rapportée par les patientes.

L'un des mécanismes majeurs par lesquels les PPAR γ réduisent cette inflammation repose sur l'inhibition de la voie **NF- κ B**^(117,119,120,123). Ce facteur de transcription joue un rôle central dans l'activation des gènes codant pour les cytokines et autres médiateurs pro-inflammatoires. En réprimant cette voie, l'activation des PPAR γ limite la production et la libération des cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et les cellules immunitaires. Cela se traduit par une atténuation de la réponse immunitaire exacerbée qui favorise l'implantation et le développement des cellules endométriales ectopiques⁽¹¹⁹⁾.

Activité anti-fibrotique

Les PPAR γ jouent un rôle essentiel dans la modulation des processus fibrotique et inflammatoire liés à l'endométriose^(119,124). Leur action anti-fibrotique repose sur leur capacité

à limiter la formation de tissus cicatriciels ainsi que les adhérences péritonéales, qui constituent une cause fréquente de douleurs chroniques et d'infertilité chez les patientes atteintes de cette maladie. Ce mécanisme s'explique par l'inhibition de l'activation des fibroblastes, cellules impliquées dans la synthèse excessive de matrice extracellulaire, ainsi que par la réduction de la production de collagène, un élément central de la fibrose⁽¹¹⁹⁾.

Le CBD est un agoniste des récepteurs PPAR γ qui permettrait ainsi de réduire l'inflammation, d'inhiber la prolifération et croissance cellulaire et atténuer la fibrose, présents dans l'endométriose^(116,117,120,122).

2.5.2.4. Effets du CBD sur le récepteur TRPV1

Le récepteur TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) est un canal ionique non sélectif perméable aux cations, principalement au calcium (Ca^{2+}) et au sodium (Na^{+})^(125,126). Ces récepteurs, aussi appelés récepteurs vanilloïdes, sont situés sur les neurones sensoriels, notamment les fibres nociceptives de type C et A δ , et sont impliqués dans la perception de la douleur, notamment la douleur neuropathique et inflammatoire, et l'hypermotilité nociceptive, deux composantes majeures de l'endométriose^(125–127).

Il est principalement associé à la détection de la douleur liée à la chaleur et à des stimuli nociceptifs. Il est activé par des températures élevées (au-dessus de 43°C), l'acidité tissulaire mais aussi par des substances comme la capsaïcine (le composé actif des piments), ainsi que par des médiateurs chimiques tels que les prostaglandines et certains neurotransmetteurs impliqués dans l'inflammation^(125–127).

Dans le cadre de l'endométriose, leur activation excessive entraîne une hypersensibilisation nociceptive, ce qui aggrave les symptômes douloureux chroniques^(127,128). Le CBD interagit avec ces récepteurs de manière bimodale : à faibles doses, il peut agir comme un agoniste en les activant, ce qui peut temporairement exacerber la douleur, tandis qu'à des doses plus élevées, il fonctionne comme un désensibilisant, réduisant ainsi l'hyperactivité de ces récepteurs, en atténuant la douleur sur le long terme^(125,129).

Le CBD est un puissant agoniste de TRPV1⁽¹¹⁷⁾. Une fois activé, il se produit 2 phases distinctes^(125,127,129,130) :

- **Phase d'activation initiale** :
 - Le CBD se lie à TRPV1, déclenchant une entrée de Ca^{2+} dans le neurone⁽¹²⁶⁾.
 - Cela peut provoquer une **excitation du récepteur**, perçue comme une légère sensation de chaleur, de picotement et d'inconfort transitoire.
- **Phase de désensibilisation prolongée** :
 - L'entrée massive de Ca^{2+} active des protéines phosphatases, qui déphosphorylent TRPV1, réduisant ainsi sa sensibilité aux stimuli nociceptifs.
 - TRPV1 devient moins réactif aux stimuli douloureux, ce qui diminue progressivement la transmission des signaux douloureux et atténue la douleur.
 - À long terme, le CBD réduit l'expression membranaire de TRPV1, limitant ainsi l'hyperexcitabilité neuronale.

En plus de son effet sur la douleur, l'activation de TRPV1 par le CBD entraîne une régulation de la réponse inflammatoire^(125,131). TRPV1 est impliqué dans la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , IL-6 et TNF- α , qui contribuent à l'inflammation chronique des lésions endométriosiques. En désensibilisant TRPV1, le CBD pourrait donc réduire la libération de ces médiateurs inflammatoires, atténuant ainsi l'inflammation et limitant les dommages tissulaires^(117,125,128,131).

L'effet du CBD sur TRPV1 lui confère un double bénéfice dans l'endométriose :

- Action **analgésique** : en réduisant la transmission des signaux douloureux^(128,132).
- Action **anti-inflammatoire** : en diminuant la production de cytokines et en atténuant l'état inflammatoire chronique^(128,131).

2.5.2.5. Effets du CBD sur le récepteur GABA-A

Les récepteurs GABA-A sont des récepteurs ionotropiques, ce qui signifie qu'ils agissent directement en modifiant le passage d'ions chlorure (Cl^-) à travers les membranes cellulaires en réponse à un neurotransmetteur. Ces récepteurs sont principalement activés par le GABA

(acide gamma-aminobutyrique), un neurotransmetteur inhibiteur majeur du SNC⁽¹³³⁾. L'entrée de chlorure provoque une hyperpolarisation de la membrane neuronale, entraînant une inhibition de l'excitabilité neuronale.

En réduisant l'excitabilité neuronale, ils contribuent à la gestion de la douleur, en inhibant les circuits neuronaux responsables de la transmission des signaux de douleur. De plus, ils entraînent une réduction de l'activité neuronale excitatrice dans les zones cérébrales associées à la régulation de l'anxiété, telles que l'amygdale et le cortex préfrontal⁽¹³³⁾.

Le GABA-A joue également un rôle dans la régulation du tonus musculaire, et son activation peut avoir un effet antispasmodique. Les contractions musculaires excessives sont souvent le résultat d'une hyperactivité des neurones moteurs spinaux, et l'activation des récepteurs GABA-A a un effet inhibiteur sur ces neurones, favorisant une relaxation des muscles lisses⁽¹³³⁾.

Le CBD est un **modulateur allostérique positif** des récepteurs GABA-A, c'est-à-dire qu'il va augmenter l'affinité du GABA envers ces récepteurs, sans les activer directement. Cette action peut être pertinente dans l'endométriose, car cette pathologie est associée à une hypersensibilisation neuronale, une douleur chronique et une anxiété exacerbée, que le CBD, en renforçant l'effet inhibiteur du GABA, pourrait diminuer⁽⁹⁴⁾.

En conclusion, le CBD apparaît comme une molécule prometteuse dans la prise en charge de l'endométriose en raison de son interaction avec plusieurs cibles biologiques impliquées dans la pathogenèse de cette maladie (Tableau V).

Son interaction avec ces divers récepteurs, il exerce des effets anti-inflammatoires, analgésiques, antiprolifératifs, anxiolytiques et antispasmodiques (Tableau V), lui permettant ainsi d'atténuer les symptômes de l'endométriose et d'apporter un soulagement aux femmes concernées.

Bien que les études préliminaires et les témoignages de patientes suggèrent des bénéfices potentiels, notamment en termes de gestion de la douleur et d'amélioration de la qualité de vie, les données scientifiques restent encore limitées. Des recherches cliniques

supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre son efficacité, son mode d'action et ses éventuels effets secondaires. En attendant, le CBD peut représenter une alternative ou un complément aux traitements conventionnels, sous réserve d'un accompagnement médical adapté.

Tableau V : Récapitulatif des effets du CBD sur différents récepteurs.

Récepteurs	Effets engendrés par le CBD
CB1	Analgésique
CB2	Anti-inflammatoire
5-HT _{1A}	Anxiolytique
PPAR γ	Antiprolifératif + anti-inflammatoire + anti-fibrotique
TRPV1	Anti-inflammatoire + analgésique
GABA-A	Analgésique + anxiolytique + antispasmodique

2.5.3. Interaction du CBD avec le microbiote vaginal

Le microbiote vaginal désigne l'ensemble des micro-organismes qui résident naturellement dans le vagin. Ce microbiote joue un rôle crucial dans la protection de l'appareil génital féminin en empêchant la prolifération de pathogènes. Il est principalement dominé par des bactéries lactiques, comme *Lactobacillus*, qui produisent de l'acide lactique, créant ainsi un environnement acide favorable à la santé vaginale. Un déséquilibre du microbiote vaginal, dû à des facteurs comme les infections, les antibiotiques ou les variations hormonales, peut entraîner des infections vaginales, telles que les vaginoses bactériennes ou les mycoses^(134,135).

Le cannabidiol, par ses propriétés antioxydantes, interagit avec le microbiote vaginal, notamment la bactérie *Gardnerella vaginalis*, une espèce couramment associée à la vaginose bactérienne. Le CBD agit sur les radicaux libres, réduisant ainsi le stress oxydatif qui pourrait perturber l'équilibre du microbiote vaginal^(117,136). Cette réduction du stress oxydatif semble jouer un rôle clé dans l'atténuation des biofilms formés par *Gardnerella vaginalis*, ce qui rend cette bactérie moins capable de survivre et de se propager⁽¹³⁶⁾. En effet, les biofilms sont des structures protectrices complexes que les bactéries forment pour se défendre contre les traitements antimicrobiens. L'élimination de ces biofilms par le CBD suggère que ce composé

pourrait être bénéfique pour traiter ou prévenir certaines infections vaginales, notamment celles associées à des déséquilibres du microbiote⁽¹³⁶⁾.

Le cannabidiol interagit également avec *Candida albicans*, une composante normale du microbiote vaginal, mais dont son développement excessif peut entraîner des infections telles que la candidose vaginale⁽¹³⁷⁾. Le CBD a montré des effets antimicrobiens directs sur *Candida albicans*, notamment en réduisant la prolifération de la levure et en altérant leur activité métabolique, contribuant ainsi à une diminution de leur capacité à se multiplier et à causer des infections^(137,138).

En somme, cette action antioxydante et antimicrobienne du CBD pourrait potentiellement aider à la restauration de l'équilibre du microbiote vaginal, souvent perturbé lors d'infections répétées. Il ouvre de nouvelles perspectives pour la gestion des infections vaginales liées à des déséquilibres microbiens. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'étendue de ces effets et leur applicabilité clinique, ainsi que pour évaluer l'impact du CBD sur les autres composants du microbiote vaginal⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾.

3. Rôle du CBD dans le Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK)

3.1. Physiopathologie du SOPK

3.1.1. Définition

Le syndrome des ovaires polykystiques, ou maintenant appelé le syndrome métabolique ovarien polyendocrinien (SOMP), est une pathologie endocrinienne caractérisée par une production excessive d'hormones sexuelles mâles (particulièrement la testostérone) entraînant une hyperandrogénie⁽¹³⁹⁾.

C'est la maladie hormonale la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer. Elle touche 1 femme sur 10, soit environ 8-13% des femmes en âge de concevoir. Ce syndrome débute généralement à l'adolescence mais les symptômes peuvent fluctuer avec le temps et d'une personne à l'autre. C'est une maladie chronique et incurable^(139,140).

Le nom de cette maladie provient de sa description réalisée dans les années 1930, basée sur l'observation de ce que l'on croyait être des kystes dans les ovaires des patientes. En réalité, il s'agissait de nombreux follicules, des structures constituées de plusieurs couches de cellules nourricières entourant un ovocyte immature, dont le développement n'était pas abouti^(139,140).

3.1.2. Symptômes

Les symptômes du SOPK varient considérablement d'une personne à l'autre, tant en termes de nature que d'intensité. Pour certaines femmes, ce syndrome peut s'avérer particulièrement invalidant. De plus, tous les symptômes ne sont pas nécessairement présents chez chaque patiente, mais chacun d'entre eux, pris isolément, doit inciter à envisager un diagnostic de SOPK⁽¹⁴¹⁾.

- **Troubles de l'ovulation** : ovulation rare ou absente entraînant^(139,141) :
 - Cycles menstruels irréguliers, plus longs que la normale (35 à 40 jours) ;
 - Voire aménorrhée (absence totale des règles).
 - À l'origine d'une **infertilité** chez environ la moitié des femmes atteintes de SOPK.
- **Hyperandrogénie** : hypersécrétion d'androgènes, notamment la testostérone, par les ovaires pouvant être responsable de^(139,141) :
 - **Hyperpilosité**, voire un hirsutisme, localisée au niveau de la lèvre supérieure, du menton, la poitrine, le dos, les fesses.
 - Apparition **d'acné** associée à une peau grasse, souvent persistante après l'adolescence, parfois au-delà de 20 ans.
 - **Alopécie** (perte de cheveux) localisée sur le sommet du crâne et les tempes.
- **Syndrome métabolique** : de nombreuses femmes ont une prédisposition à la prise de poids et éprouvent des difficultés à en perdre. Le **surpoids** est ainsi fréquent chez ces patientes, et une corrélation a été établie entre l'indice de masse corporelle (IMC) élevé et l'infertilité associée au SOPK^(139,141).

- Il y a une corrélation entre l'adiposité excessive et **l'insulinorésistance**, qui est fréquemment retrouvée chez ces femmes, ainsi augmentant le risque de développer un diabète de type 2.
- Ces patientes présentent également un risque accru **d'hypertension artérielle** et de maladies cardiovasculaires.
- Des symptômes tels que la **fatigue**, des **troubles du sommeil** et une **instabilité émotionnelle**, souvent associée à **l'anxiété** et à la **dépression**, sont également fréquemment rapportés^(139,141).

3.2. Prise en charge du SOPK

Il n'existe pas de traitement unique pour le SOPK ; la prise en charge dépend des symptômes spécifiques de chaque patient. Elle repose sur la gestion des manifestations cliniques et l'amélioration de la qualité de vie grâce à des modifications du mode de vie, des traitements médicamenteux et, dans certains cas, une intervention chirurgicale⁽¹³⁹⁾.

3.2.1. Traitement des manifestations cliniques de l'hyperandrogénie

3.2.1.1. *Contraceptifs œstroprogestatifs*

Les contraceptifs œstroprogestatifs sont couramment utilisés dans le traitement des manifestations cliniques de l'hyperandrogénie en raison de leur capacité à réduire la production d'androgènes, et permettent également de réguler le cycle menstruel^(139,142,143). Leur mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH), ce qui réduit la stimulation des ovaires et, par conséquent, la production d'androgènes^(142,144).

La composante œstrogénique augmente la production hépatique de la SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin), une protéine qui se lie aux androgènes libres dans le sang, réduisant ainsi leur activité biologique. La composante progestative contribue à bloquer les récepteurs des androgènes au niveau des tissus cibles, limitant ainsi leurs effets néfastes^(139,143,144).

3.2.1.2. Les anti-androgènes

Les anti-androgènes sont couramment utilisés pour traiter les manifestations cliniques de l'hyperandrogénie, agissant en bloquant les récepteurs des androgènes ou en inhibant la production de ces hormones, réduisant ainsi leur effet sur les tissus cibles^(142,145,146).

Parmi les anti-androgènes les plus utilisés, on retrouve l'acétate de cyprotérone, la spironolactone et le flutamide, qui permettent d'atténuer les signes cliniques et d'améliorer la qualité de vie des patientes. Leur utilisation doit être adaptée à chaque cas et souvent combinée avec d'autres approches thérapeutiques, comme les contraceptifs hormonaux, pour optimiser leur efficacité tout en limitant les effets secondaires^(145,146).

3.2.1.2.1. Acétate de cyprotérone

L'acétate de cyprotérone est un traitement efficace contre l'hyperandrogénie, utilisé notamment pour l'hirsutisme sévère ou en cas d'échec des contraceptifs œstroprogestatifs. Connu sous les noms Androcur® ou Diane 35® (associé à l'EE), il agit en réduisant la production d'androgènes et en bloquant leur action^(144,147,148).

Ce traitement peut entraîner une carence en œstrogènes, d'où l'intérêt d'une œstrogénothérapie associée, de préférence avec des œstrogènes naturels pour une meilleure tolérance. Il doit être pris en continu pour une efficacité optimale et a également une action contraceptive dès le troisième mois. Les premiers effets sur l'acné apparaissent en trois mois, tandis que ceux sur l'hirsutisme nécessitent au moins six mois, voire jusqu'à deux ans⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾.

3.2.1.2.2. Spironolactone

Si la contraception œstroprogestative ou l'acétate de cyprotérone ne sont pas adaptés, la spironolactone peut être envisagée en deuxième choix pour traiter l'hyperandrogénie, bien que son usage ne soit pas officiellement approuvé pour cela^(144,148,150).

À l'origine, la spironolactone (ALDACTONE®) est un médicament contre l'hypertension, dérivé de la progestérone, qui possède aussi des propriétés anti-androgènes à forte dose. Elle agit

en bloquant la fixation de la testostérone et de la DHT (dihydrotestostérone) à leurs récepteurs, en inhibant leur conversion par la 5- α -réductase et en augmentant leur élimination^(148,151).

La dose habituelle est de 100 mg par jour, pouvant aller jusqu'à 300 mg en cas d'obésité. Les premiers effets sur l'hirsutisme apparaissent après environ six mois de traitement⁽¹⁵⁰⁾.

3.2.1.3. Traitements complémentaires de l'hirsutisme

3.2.1.3.1. L'épilation

Dans le domaine de la cosmétique, plusieurs méthodes ont été développées pour réduire l'hirsutisme, en complément des traitements hormonaux.

L'épilation par arrachage (cire, épilateur électrique) est la plus courante, car elle enlève le poil avec sa racine, contrairement aux méthodes dépilatoires (rasage, crème), qui coupent le poil à la surface, entraînant une repousse plus rapide et épaisse^(152,153).

« L'épilation définitive » connaît un succès grandissant grâce à ses résultats durables. Elle repose sur deux techniques : le laser et la lumière pulsée, qui ciblent la mélanine du bulbe pour brûler le poil en profondeur. Ces méthodes nécessitent plusieurs séances pour une élimination durable des poils, mais comportent des risques de brûlures^(152–154).

3.2.1.3.2. L'eflornithine

Le Vaniqa® est une crème contenant du chlorhydrate d'eflornithine, indiquée dans le traitement de l'hirsutisme facial chez la femme, un inhibiteur irréversible de l'ornithine décarboxylase, enzyme impliquée dans la production du poil par le follicule pileux⁽¹⁵⁵⁾.

Cette crème permet de ralentir la pousse du poil et de le miniaturiser, mais ne l'élimine pas totalement. Une amélioration est généralement observée après huit semaines de traitement, avec une consolidation des résultats si l'application est poursuivie. Toutefois, les bénéfices disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement (environ huit semaines), rendant son utilisation continue nécessaire. Si aucune amélioration n'est visible après quatre mois, il est conseillé d'interrompre le traitement, car son efficacité ne progressera pas davantage⁽¹⁵⁶⁾.

3.2.1.3.3. Le finastéride

Le finastéride, bien qu'il n'ait pas d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour cette indication, suscite l'intérêt des chercheurs. Utilisé contre l'alopecie masculine et l'hypertrophie bénigne de la prostate, il inhibe la 5- α -réductase de type 2, empêchant la conversion de la testostérone en DHT, hormone responsable de la croissance et de la rigidité du poil. Cette inhibition pourrait améliorer l'hirsutisme pour une posologie de 5mg par jour, mais son efficacité reste incertaine, car l'isoenzyme prédominante dans le follicule pileux est de type 1, tandis que le type 2 est plus présent dans la prostate. Son usage dans ce cadre est donc controversé⁽¹⁵²⁾.

3.2.1.3.4. Traitements complémentaires de l'alopecie : Le Minoxidil

Le minoxidil 2% (ALOPEXY®) est un traitement couramment utilisé pour stimuler la repousse des cheveux et ralentir la chute capillaire, notamment dans le cadre de l'alopecie associée au SOPK^(157,158). Son action repose sur une vasodilatation locale qui améliore l'apport sanguin et la nutrition du follicule pileux. Il ralentit ainsi la chute des cheveux et favorise une repousse plus dense. Bien qu'il ne traite pas directement la cause hormonale sous-jacente du SOPK, il constitue une option efficace pour améliorer la densité capillaire et limiter les effets visibles de l'alopecie chez les patientes atteintes de ce syndrome^(157,158).

3.2.1.4. Traitements complémentaires de l'acné

3.2.1.4.1. Locaux

Bien que le traitement de fond du SOPK repose principalement sur des approches hormonales, métaboliques et hygiéno-diététiques, les soins topiques permettent d'améliorer l'aspect de la peau en ciblant directement les lésions cutanées^(159–162).

Les rétinoïdes locaux, par exemple, favorisent le renouvellement cellulaire et préviennent l'obstruction des pores, tandis que le peroxyde de benzoyle et les antibiotiques topiques aident à réduire l'inflammation et la prolifération bactérienne. L'acide salicylique et le

niacinamide, quant à eux, peuvent contribuer à réguler la production de sébum et à apaiser les rougeurs^(159–162).

En complément des traitements systémiques, ces solutions locales offrent ainsi une approche ciblée pour limiter les manifestations cutanées du SOPK et améliorer la qualité de vie des patientes⁽¹⁶²⁾.

3.2.1.4.2. Systémiques

Les traitements systémiques contre l'acné, tels que les rétinoïdes oraux (comme l'isotrétinoïne), les antibiotiques ou le zinc, peuvent jouer un rôle complémentaire dans la prise en charge du SOPK^(161,162).

Les cyclines, grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires et antibactériennes, permettent de limiter la prolifération de *Cutibacterium acnes* et d'atténuer les lésions inflammatoires⁽¹⁶³⁾. Le zinc, quant à lui, possède une action anti-androgénique modérée et participe à la régulation de la production sébacée tout en favorisant la cicatrisation cutanée. Enfin, l'isotrétinoïne, en cas d'acné sévère ou résistante, agit en réduisant drastiquement la sécrétion de sébum et en normalisant le renouvellement cellulaire, limitant ainsi la formation de comédons^(161,162).

Ces traitements, en association avec une prise en charge hormonale et métabolique du SOPK, permettent d'améliorer l'état de la peau et la qualité de vie des patientes souffrant d'acné persistante⁽¹⁶²⁾.

3.2.2. Traitement du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique associé au SOPK est pris en charge par une approche multidisciplinaire visant à améliorer la sensibilité à l'insuline, à réduire le risque cardiovasculaire et à réguler les déséquilibres hormonaux⁽¹⁶⁴⁾.

La première ligne de traitement repose sur des modifications du mode de vie, notamment l'adoption d'une alimentation équilibrée, riche en fibres et en protéines maigres, faible en sel, et la réduction des glucides à index glycémique élevé. L'activité physique régulière, combinant

exercices cardiovasculaires et musculation, est essentielle pour améliorer la sensibilité à l'insuline et favoriser la perte de poids, même modérée, qui peut déjà avoir un impact significatif sur les symptômes^(164–167).

Sur le plan médicamenteux, la metformine est souvent prescrite pour améliorer la réponse insulinique et réduire l'hyperinsulinisme. Elle peut également aider à réguler les cycles menstruels et améliorer la fertilité chez certaines patientes^(167–170). D'autres traitements comme les agonistes des incrétones (GLP-1) sont envisagés en cas d'obésité ou de résistance marquée à l'insuline^(169,171). Les statines peuvent être utilisées pour corriger les dyslipidémies associées au syndrome métabolique, bien que leur prescription soit évaluée au cas par cas en raison de leur impact possible sur la fonction ovarienne^(164,169,170).

Enfin, un suivi médical régulier est indispensable pour surveiller les paramètres métaboliques et cardiovasculaires, notamment la glycémie, le cholestérol et la pression artérielle. L'accompagnement psychologique peut également être nécessaire, car le SOPK et ses complications métaboliques peuvent affecter l'image corporelle et la qualité de vie des patientes. Une approche globale, combinant changements de mode de vie, traitements médicamenteux et suivi médical rapproché, est donc essentielle pour une prise en charge efficace du syndrome métabolique lié au SOPK^(164,172).

3.2.3. Traitement de l'infertilité

3.2.3.1. *Citrate de clomifène*

Chez les femmes atteintes du SOPK, le citrate de clomifène (Clomid®) est le traitement de première intention pour induire l'ovulation^(172–174). Ce médicament agit en bloquant les récepteurs aux œstrogènes au niveau de l'hypothalamus, ce qui fait croire au cerveau qu'il y a un manque d'œstrogènes. En réponse, l'hypothalamus stimule la production d'hormones (GnRH, puis FSH et LH), provoquant ainsi l'ovulation^(170,173).

Environ 80% des femmes ovulent sous clomifène, mais le taux de grossesse reste plus faible, autour de 35 à 40%. Si aucune grossesse ne survient après 6 cycles ovulatoires, on considère le traitement comme un échec^(170,173).

3.2.3.2. Gonadotrophines

Lorsque le citrate de clomifène échoue à induire l'ovulation chez les femmes atteintes de SOPK, les gonadotrophines deviennent le traitement de seconde intention⁽¹⁷³⁾. Ce traitement, plus complexe, requiert une surveillance médicale stricte et doit être prescrit par des spécialistes (endocrinologues, gynécologues, obstétriciens ou urologues)⁽¹⁷⁰⁾.

Ce traitement est injectable et utilise des hormones recombinantes (FSH, LH, hCG) ou des extraits urinaires de femmes ménopausées^(173,175) (Tableau VI). Toutes ont un mode d'action similaire : elles stimulent les follicules ovariens pour en favoriser la croissance et déclencher l'ovulation de manière contrôlée⁽¹⁷⁵⁾.

Tableau VI : Gonadotrophines utilisées dans le traitement de l'infertilité dans le SOPK⁽¹⁷⁵⁾.

Activité	Dénomination commune internationale	Spécialité	Origine
FSH + LH	Ménotropine	Menopur®	Urinaire
FSH	Urofollitropine	Fostimonkit®	Urinaire
FSH	Follitropine α	Gonal-F®	Génie génétique recombinant
		Bemfol®	
FSH	Follitropine β	Puregon®	Génie génétique recombinant
FSH + LH	Follitropine α Lutropine α	Pergoveris®	Génie génétique recombinant
hCG	Choriogonadotropine α	Ovitrelle®	Génie génétique recombinant

Cependant, dans le SOPK, comme il y a souvent un excès de LH, les traitements contenant de la LH (comme le MENOPUR®) augmentent le risque de développement de plusieurs follicules et donc de complications. Les spécialités contenant uniquement de la FSH favorisent la croissance d'un seul follicule⁽¹⁷⁶⁾.

Les femmes atteintes de SOPK réagissent de façon plus sensible aux gonadotrophines, ce qui complique le traitement. Il faut trouver la dose minimale efficace pour stimuler l'ovulation sans provoquer d'hyperstimulation ovarienne ou de grossesse multiple. Le traitement se fait par injection sous-cutanée quotidienne, débutant généralement le deuxième jour du cycle^(176,177).

Trois protocoles existent :

1. **Protocole "step-up" conventionnel** : une dose de FSH (75 UI/jour) que l'on augmente jusqu'à obtenir un follicule mature. Ce protocole est efficace mais présente un risque élevé d'hyperstimulation et de grossesses multiples^(177,178).
2. **Protocole "step-up low-dose"** : une faible dose (50 à 75 UI/j), maintenue pendant 14 jours. Si aucun follicule ne se développe, on augmente la dose petit à petit chaque semaine. Ce protocole est plus sûr pour les patientes SOPK et limite les risques^(177,178).
3. **Protocole "step-down"** : À l'inverse des deux précédents, ce protocole commence par une dose élevée (150 UI/j), puis on réduit progressivement la dose pour éviter la stimulation de trop de follicules. Bien que les taux de grossesse soient similaires, ce protocole entraîne plus souvent une stimulation multiple et donc plus de risques d'hyperstimulation que le "step-up low-dose"^(177,178).

Actuellement, le protocole "step-up low-dose" est le plus utilisé chez les patientes SOPK, car il permet une meilleure ovulation avec moins de complications.

Une fois les conditions pré-ovulatoires atteintes, l'ovulation est déclenchée par l'injection d'Ovitrelle®. Des rapports sexuels sont alors programmés pour maximiser les chances de fécondation⁽¹⁷⁶⁾.

3.2.3.3. Létrozole

Le létrozole, un inhibiteur de l'aromatase initialement utilisé dans le traitement du cancer du sein, est aujourd'hui couramment employé dans la prise en charge de l'infertilité^(172,179,180). Ce médicament agit en réduisant la conversion des androgènes en œstrogènes, ce qui entraîne une diminution des niveaux d'œstrogènes circulants. Cette baisse provoque une augmentation de la libération de gonadotrophines (LH et surtout FSH) par l'hypophyse, stimulant ainsi le développement folliculaire ovarien et favorisant l'ovulation^(170,180).

Le létrozole est souvent préféré au citrate de clomifène, en particulier chez les femmes présentant une résistance à ce dernier, car il est associé à un taux d'ovulation plus élevé et une meilleure probabilité de grossesse^(181,182). De plus, il a tendance à entraîner moins d'effets secondaires sur l'endomètre, préservant ainsi un environnement plus favorable à l'implantation embryonnaire.

3.2.3.4. Drilling ovarien

Le drilling ovarien, ou forage ovarien laparoscopique (FOL), consiste en une intervention chirurgicale mini-invasive, généralement réalisée par coelioscopie, au cours de laquelle le chirurgien pratique de petites perforations à la surface de l'ovaire à l'aide d'un courant électrique ou au laser^(172,183,184). Typiquement, 4 à 10 trous sont réalisés par ovaire. L'objectif est de détruire une partie du tissu ovarien qui produit des androgènes (hormones mâles), souvent en excès dans le SOPK, ce qui permet de rétablir un équilibre hormonal plus favorable à l'ovulation (Figure 15). Cette méthode a montré son efficacité pour induire une ovulation spontanée et améliorer la fertilité chez certaines patientes^(173,183,184).

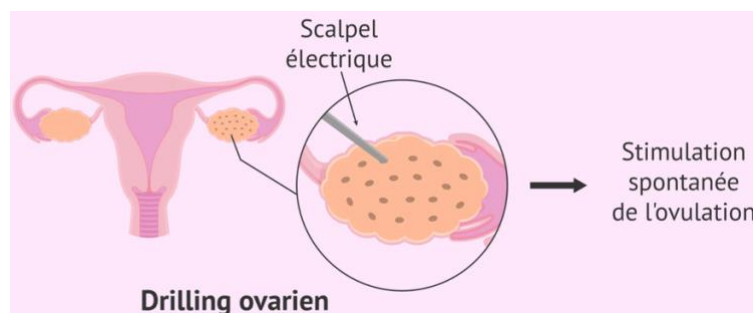


Figure 15 : Drilling ovarien pour perforer l'ovaire⁽¹⁸⁵⁾.

Cependant, cette technique n'est pas dénuée de risques. Elle peut entraîner une diminution prématurée de la réserve ovarienne si elle est trop agressive ou mal dosée, et comporte les risques classiques d'une intervention chirurgicale, bien que ceux-ci soient limités avec la coelioscopie. Le drilling ovarien est donc généralement proposé après échec des traitements médicamenteux^(183,184).

3.2.3.5. Assistance médicale à la procréation (AMP ou PMA)

La prise en charge de l'infertilité chez les femmes atteintes du SOPK repose sur une stratégie progressive, dans laquelle la procréation médicalement assistée (PMA), et plus particulièrement la fécondation *in vitro* (FIV), occupe une place essentielle, surtout en cas d'échec des traitements de première ligne^(176–178).

Lorsque les traitements ovulatoires classiques ne permettent pas de conception après plusieurs cycles, une prise en charge en PMA devient pertinente. La stratégie débute souvent par une stimulation ovarienne contrôlée, parfois associée à une insémination intra-utérine (IIU), qui consiste à déposer les spermatozoïdes directement dans l'utérus au moment de l'ovulation. En cas d'échec ou de contre-indication à l'IIU, ou si plusieurs tentatives n'aboutissent pas, le recours à la FIV est envisagé. La FIV permet de contrôler la stimulation ovarienne, de surveiller le développement des follicules, et d'éviter certains risques tels que le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, fréquent chez les femmes SOPK^(176–178).

Les actes d'AMP sont remboursés à 100% par l'assurance maladie jusqu'au 43^{ème} anniversaire de la femme et ce pour un maximum de 6 inséminations et 4 tentatives de FIV⁽¹⁸⁶⁾.

3.3. Rôle du microbiote intestinal dans le SOPK

Plusieurs études montrent que les femmes atteintes de SOPK présentent une dysbiose intestinale caractérisée par une réduction de la diversité microbienne et des altérations spécifiques de la composition bactérienne. En particulier, certaines bactéries, comme celles des groupes Bacteroidetes et Firmicutes, sont plus abondantes chez les femmes avec SOPK,

et influencent le métabolisme, l'immunité et la santé intestinale. Une diminution d'autres bactéries, telles qu'*Akkermansia* (liée à la perte de poids), a également été constatée⁽¹⁸⁷⁻¹⁹⁰⁾.

Cette dysbiose est associée à une augmentation de la perméabilité intestinale, ce qui permet à certaines molécules inflammatoires, comme les lipopolysaccharides (LPS), de passer dans la circulation sanguine⁽¹⁸⁷⁾. L'inflammation systémique contribue à l'insulinorésistance, un élément clé du SOPK, et exacerbe l'hyperandrogénie. Par ailleurs, des perturbations du microbiote impactent également le métabolisme des acides biliaires et la production de métabolites comme les acides gras à chaîne courte, qui sont normalement impliqués dans la régulation de la sensibilité à l'insuline et des processus inflammatoires⁽¹⁸⁹⁾. L'insulinorésistance, exacerbée par l'inflammation d'origine intestinale, conduit à une hyperinsulinémie compensatrice, qui stimule directement les cellules thécales ovariennes à produire davantage d'androgènes. L'hyperandrogénie, caractéristique du SOPK, participe à son tour à des perturbations métaboliques et reproductives^(187,191,192).

En somme, les altérations du microbiote intestinal participent au cercle vicieux entre insulinorésistance, inflammation et troubles hormonaux observés dans le SOPK, suggérant que la modulation du microbiote pourrait représenter une nouvelle approche thérapeutique prometteuse pour cette pathologie.

3.4. Rôle du microbiote vaginal dans le SOPK

Des femmes atteintes du SOPK ont présenté une altération marquée de la composition de leur microbiote vaginal, avec une diminution significative des bactéries protectrices du genre *Lactobacillus*, essentielles au maintien d'un environnement vaginal acide et stable^(193,194). Cette réduction favorise la prolifération de micro-organismes potentiellement pathogènes comme *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* et *Prevotella*, souvent associés à des infections telles que la vaginose bactérienne. Ces déséquilibres microbiens compromettent non seulement l'intégrité de l'environnement vaginal, mais sont également liés à des complications reproductives fréquentes chez les femmes atteintes du SOPK, telles que l'infertilité, les fausses couches et l'échec de l'implantation embryonnaire. Ainsi, le déséquilibre du microbiote vaginal chez ces patientes n'est pas simplement une conséquence

de leur condition hormonale, mais pourrait aussi jouer un rôle actif dans l'aggravation de leurs troubles reproductifs^(193,194).

3.5. Le cannabis thérapeutique dans la prise en charge du SOPK

3.5.1. Effets du CBD sur l'anxiété / la dépression

Le CBD présente des effets prometteurs dans la prise en charge de l'anxiété et de la dépression, deux troubles fréquemment associés au SOPK. Ce lien est bien établi, car les déséquilibres hormonaux liés au SOPK (comme l'hyperandrogénie ou la résistance à l'insuline) peuvent influencer négativement la chimie cérébrale et la régulation émotionnelle⁽¹⁹⁵⁾.

Le cannabidiol agit notamment par son interaction avec les récepteurs de la sérotonine (5-HT_{1A}), comme explicité au paragraphe 2.5.2.2, et du GABA-A, deux systèmes neurochimiques impliqués dans la modulation de l'humeur, du stress et de l'anxiété, entraînant un apaisement général, une amélioration du sommeil et une meilleure gestion des émotions⁽¹⁹⁵⁾.

En outre, le CBD possède des propriétés anti-inflammatoires et neuroprotectrices, qui peuvent indirectement jouer un rôle dans la stabilisation de l'humeur, en réduisant le stress oxydatif et l'inflammation chronique souvent associée au SOPK⁽¹⁹⁵⁾.

L'ensemble de ces mécanismes ne sera pas détaillé ici, car ils sont globalement similaires à ceux évoqués précédemment dans le cadre de l'utilisation du CBD pour l'anxiété et la dépression en lien avec l'endométriose.

3.5.2. Effets du CBD sur le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique englobe des troubles tels que l'obésité abdominale, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle.

Effets sur la prise de poids

L'obésité, élément central du syndrome métabolique, est associée à une accumulation de graisse et à une inflammation chronique. Le système endocannabinoïde, qui régule l'appétit, le métabolisme des graisses et du glucose, est impliqué dans ce processus (Figure 16)⁽¹⁹⁶⁾.

Le CBD pourrait influencer la régulation du poids via le récepteur CB2, comme l'ont suggéré certaines études animales^(196–198). Une étude sur des rats a démontré que l'administration de CBD réduisait significativement la prise de poids, effet bloqué par un antagoniste sélectif des récepteurs CB2, suggérant l'implication de ces récepteurs dans l'action du CBD^(196–198).

L'un des mécanismes potentiels par lesquels le CBD pourrait également exercer un effet bénéfique sur la régulation du poids est lié à son interaction avec le système endocannabinoïde, en particulier avec les récepteurs CB1. Leur suractivation, fréquemment observée dans les états de surpoids, d'obésité et de SOPK, est associée à une augmentation de l'appétit, à une augmentation du processus de biosynthèse de graisses (lipogenèse) et d'accumulation de graisse viscérale (Figure 16)^(196,197).

Le CBD, bien qu'il n'agisse pas comme un agoniste direct des récepteurs CB1, agit comme un modulateur allostérique négatif du récepteur CB1, c'est-à-dire qu'il en diminue l'activité lorsqu'elle est excessive. Cette modulation peut entraîner une diminution de l'appétit et une réduction du stockage des graisses, contribuant ainsi à la perte de poids ou à la prévention de la prise de poids^(196,197).

Effets sur la résistance à l'insuline

L'activité excessive du récepteur cannabinoïde CB1, observée dans l'obésité et le syndrome métabolique, favorise la résistance à l'insuline. Le récepteur CB1 est exprimé non seulement dans le SNC, mais aussi dans des tissus périphériques essentiels dans le métabolisme énergétique, comme le foie, le tissu adipeux et les muscles^(196,197,199).

Dans le foie et les muscles, l'activation de CB1 inhibe la voie de signalisation de l'insuline, notamment en réduisant l'activité de certains médiateurs comme IRS-1 (Insulin Receptor Substrate-1) et Akt, éléments clés de la transduction du signal insulinique. Cela conduit à une

diminution de la captation du glucose par les cellules, un des éléments caractéristiques de la résistance à l'insuline^(196,197,199).

Le CBD, agissant comme modulateur allostérique négatif du récepteur CB1, réduit les effets délétères associés à la surexpression de CB1, notamment en améliorant la sensibilité à l'insuline^(196,197,199). En améliorant la sensibilité à l'insuline, le CBD pourrait contribuer à réduire l'hyperinsulinémie, un facteur clé dans la stimulation ovarienne excessive de la production d'androgènes, participant à une réduction de l'hyperandrogénie.

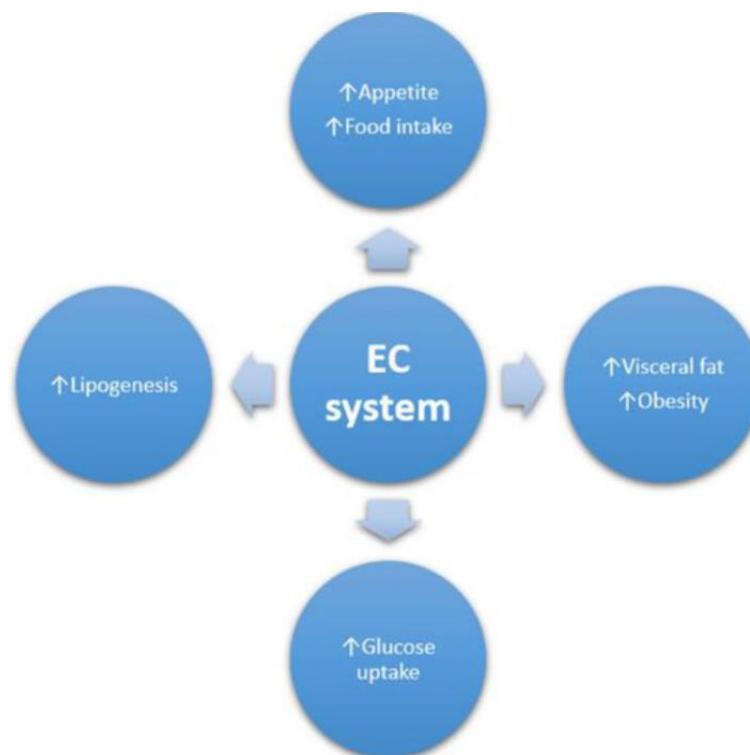


Figure 16 : Le rôle du système endocannabinoïde, particulièrement des récepteurs CB1, dans le développement du syndrome métabolique⁽¹⁹⁶⁾.

Effets sur les récepteurs PPAR γ

Parmi les mécanismes par lesquels le CBD pourrait exercer ses effets bénéfiques, l'activation des récepteurs nucléaires appelés PPAR γ semble particulièrement prometteuse. Les PPAR γ jouent un rôle central dans la régulation du métabolisme des glucides et des lipides, dans la différenciation des adipocytes ainsi que dans la modulation de l'inflammation (comme abordé dans la partie sur l'endométriose)^(200–202).

Le CBD, agoniste partiel des PPAR γ , conduit à une série de cascades moléculaires favorisant l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, la réduction de la production d'adipokines pro-

inflammatoires (comme le TNF- α ou l'IL-6), ainsi qu'à une meilleure régulation du métabolisme lipidique^(200,202).

Des études *in vitro* et des modèles animaux ont confirmé cette capacité du CBD à activer les PPAR γ et à induire une amélioration des paramètres métaboliques, notamment une meilleure utilisation du glucose et une diminution de la lipogenèse hépatique. Par analogie, des traitements classiques du SOPK comme la pioglitazone, un agoniste pharmacologique des PPAR γ , ont montré leur efficacité dans l'amélioration de l'ovulation, de la tolérance au glucose et de l'index androgénique libre^(196,200).

4. Le CBD dans les cancers gynécologiques

4.1. Soulagement des symptômes liés au cancer ou aux traitements

4.1.1. Implication dans la douleur

La douleur est l'un des symptômes les plus fréquents et les plus invalidants dans les cancers gynécologiques, qu'il s'agisse de douleurs chroniques liées à l'atteinte tumorale, de douleurs neuropathiques secondaires aux traitements, ou encore de douleurs aiguës post-chirurgicales. Dans ce contexte, le CBD apparaît comme une molécule d'intérêt en raison de ses propriétés analgésiques et anti-inflammatoires⁽²⁰³⁾.

Le CBD agit sur la douleur principalement en modulant le système endocannabinoïde. En augmentant les niveaux d'anandamide, il potentialise l'activation des récepteurs CB1 et CB2, ce qui permet à la fois de réduire la transmission des signaux nociceptifs et de limiter la production de cytokines pro-inflammatoires, limitant ainsi l'inflammation. Parallèlement, l'activation des récepteurs nucléaires PPAR γ contribue à atténuer l'inflammation chronique. Le CBD interagit également avec les récepteurs TRPV1, impliqués dans la douleur neuropathique et inflammatoire. Cette interaction aboutit à une désensibilisation progressive des voies douloureuses et à une diminution de la libération de médiateurs pro-inflammatoires. Enfin, son action sur les récepteurs GABA-A renforce l'inhibition neuronale, ce qui contribue à la modulation de la douleur^(103,119,131,133).

4.1.2. Implication dans les nausées et vomissements chimio-induits

Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie demeurent un défi majeur dans la prise en charge des patients cancéreux, malgré l'utilisation de traitements conventionnels tels que les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ et la dexaméthasone. Toutefois, ces thérapies présentent parfois une efficacité limitée ou des effets secondaires indésirables, d'où l'intérêt croissant pour des alternatives comme le CBD⁽²⁰⁴⁾.

Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie sont principalement médiés par l'activation excessive des voies sérotoninergiques au niveau du tronc cérébral et du tractus gastro-intestinal⁽²⁰⁴⁾. Le CBD agit sur plusieurs cibles moléculaires impliquées dans ces voies, notamment les récepteurs 5-HT_{1A}, qui jouent un rôle clé dans la modulation de la nausée en inhibant la libération excessive de sérotonine^(205,206).

Outre son interaction avec les récepteurs 5-HT_{1A}, le CBD exerce un effet antiémétique potentiel en modulant l'activité du récepteur TRPV1, exprimé dans certaines structures centrales impliquées dans la régulation de la nausée et du vomissement, telles que le noyau du tractus solitaire (NTS) et l'area postrema. Ce récepteur, joue un rôle clé dans la transmission des signaux liés aux réflexes gastro-intestinaux⁽²⁰⁷⁾. Cependant, cette activation initiale est rapidement suivie d'un phénomène de désensibilisation du récepteur, c'est-à-dire d'une diminution de sa réactivité à de futurs stimuli. En réduisant la sensibilité de TRPV1 dans les fibres afférentes vagales, qui transmettent les signaux provenant du tube digestif vers le tronc cérébral, le CBD peut atténuer la transmission excessive des messages sensoriels responsables du déclenchement du réflexe émétique⁽²⁰⁷⁾.

Néanmoins, les données cliniques chez l'humain demeurent encore limitées. Les effets observés semblent dépendre de la dose, de la voie d'administration et du ratio CBD/THC employé. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires afin de déterminer les doses optimales, la sécurité d'emploi à long terme et les interactions médicamenteuses potentielles du CBD lorsqu'il est utilisé en complément des thérapies anticancéreuses standards.

4.1.3. Implication dans l'anxiété, les troubles du sommeil et la dépression

Les cancers gynécologiques, tels que ceux de l'ovaire, du col de l'utérus ou de l'endomètre, s'accompagnent fréquemment d'un fardeau psychologique et physiologique important, marqué par l'anxiété, la dépression, la douleur chronique et des troubles du sommeil. Ces symptômes, souvent exacerbés par les traitements anticancéreux, altèrent considérablement la qualité de vie des patientes. Dans ce contexte, le CBD suscite un intérêt croissant pour ses effets neuroprotecteurs et régulateurs du stress^(208,209).

En tant qu'agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A}, le CBD module la transmission de la sérotonine dans des régions cérébrales clés telles que l'amygdale et le cortex préfrontal, impliquées dans la régulation émotionnelle. Cette activation entraîne une diminution de l'activité neuronale excitatrice via l'inhibition de l'adénylate cyclase et la stimulation des canaux potassiques GIRK, aboutissant à une réduction de la libération de neurotransmetteurs excitateurs. Chez les patientes atteintes de cancers gynécologiques, souvent confrontées à une anxiété anticipatoire liée au diagnostic ou aux traitements, cette modulation du système sérotoninergique pourrait contribuer à une meilleure régulation du stress et à une amélioration de l'humeur^(109,111).

Le CBD, en tant que modulateur allostérique positif du récepteur GABA-A (paragraphe 2.5.2.5), entraîne une diminution de l'activité neuronale excessive, particulièrement dans les régions cérébrales impliquées dans la gestion du stress et des émotions (amygdale, cortex préfrontal). Par ce mécanisme, le CBD exerce des effets anxiolytiques en atténuant la réactivité au stress, mais aussi antidépresseurs, en rétablissant un équilibre entre les systèmes d'excitation et d'inhibition altéré dans la dépression. De plus, le renforcement de la transmission GABAergique favorise la relaxation musculaire et l'endormissement, améliorant la qualité du sommeil sans induire de dépendance ni de tolérance. Ainsi, l'action du CBD sur le récepteur GABA-A contribue à ses effets calmants, régulateurs de l'humeur et favorables au sommeil⁽¹³³⁾.

4.2. Effets sur les cellules cancéreuses

4.2.1. Régulation de la prolifération et de la survie cellulaire

Le CBD exerce une action significative sur le récepteur nucléaire PPAR γ (paragraphe 2.5.2.3). En altérant l'expression génétique via PPAR γ , le CBD peut affecter la différenciation cellulaire, c'est-à-dire le processus par lequel une cellule immature devient une cellule spécialisée. De plus, cette régulation influence la survie des cellules, notamment dans des contextes pathologiques comme le cancer. De plus, l'activation de PPAR γ par le CBD peut entraîner l'inhibition de certaines voies de signalisation intracellulaire pro-survie, telles que AKT/mTOR. Ces voies jouent un rôle majeur dans la croissance et la prolifération cellulaire, et leur inhibition ralentit le cycle cellulaire. D'autre part, l'activation de PPAR γ est associée à une diminution de la cycline D1, une protéine essentielle à la progression du cycle cellulaire^(121,210).

Le PPAR γ peut s'associer au RXR (Retinoid X receptor), et se lier à l'ADN et réguler des gènes impliqués dans la croissance, la mort cellulaire et le métabolisme des lipides. Dans les cellules cancéreuses ou endométriales ectopiques, son activation par le CBD freine la prolifération en bloquant les voies MAPK/ERK et PI3K/AKT. Cela réduit les protéines qui empêchent la mort cellulaire (Bcl-2, Bcl-xL) et augmente celles qui la favorisent (Bax), déclenchant l'apoptose via le cytochrome C et les caspases. Ces effets ont été principalement observés in vitro à des concentrations micromolaires de CBD. L'activation de PPAR γ et l'inhibition des voies MAPK/ERK et PI3K/AKT apparaissent dès 10-20 μ M, tandis que l'induction de l'apoptose via la modulation de Bcl-2, Bax et l'activation des caspases devient significative à partir de 20-30 μ M^(121,210).

Un autre acteur important dans le contexte du cancer est le récepteur orphelin GPR55. Ce récepteur est particulièrement intéressant car il est fréquemment surexprimé dans divers types tumoraux, y compris certains cancers gynécologiques tels que les cancers de l'ovaire et de l'endomètre. Cette surexpression est souvent corrélée à une prolifération accrue des cellules tumorales ainsi qu'à une agressivité plus marquée, suggérant que GPR55 joue un rôle clé dans la progression tumorale et le développement de phénotypes plus invasifs. Le CBD intervient ici comme un antagoniste de GPR55. En se liant à ce récepteur, le CBD empêche son

activation et bloque ainsi la transmission des signaux intracellulaires pro-prolifératifs. Parmi ces voies, la cascade ERK1/2 est particulièrement notable : elle est normalement impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire, de la survie et de la migration des cellules. En inhibant cette signalisation via GPR55, le CBD réduit les stimulations qui favorisent la division cellulaire et la progression tumorale^(210–212).

4.2.2. Induction de la mort cellulaire programmée (apoptose, autophagie)

Le CBD pourrait induire la mort des cellules tumorales gynécologiques par divers mécanismes impliquant plusieurs récepteurs. Parmi eux, les canaux ioniques TRPV1 et TRPV2 sont particulièrement impliqués dans les processus d'apoptose et d'autophagie. Leur activation par le CBD provoque une entrée massive de calcium intracellulaire, à l'origine d'un stress du réticulum endoplasmique et d'un stress oxydatif mitochondrial, conduisant à la libération du cytochrome C et à l'activation des caspases-9 et -3^(213–215). Ces phénomènes ont été observés notamment dans des lignées de cancer de l'endomètre, où le CBD déclenche principalement une apoptose dans les cellules de type I et une autophagie dans les cellules de type mixte. L'induction d'autophagie s'accompagne d'une augmentation des marqueurs LC3-II et Beclin-1 et d'une inhibition de la voie AKT/mTOR. Dans les études in vitro, l'effet cytotoxique du CBD via l'activation des canaux TRPV1/TRPV2 et les voies d'apoptose a été observé à des concentrations généralement comprises entre 5 et 30 μM ($\approx 1,5\text{--}10\text{ }\mu\text{g/mL}$) sur cellules tumorales. Plus spécifiquement, dans des lignées de cancer de l'endomètre humain, des signes d'apoptose ont été détectés autour de 5 μM ($\approx 1,6\text{ }\mu\text{g/mL}$), tandis que des diminutions plus nettes de viabilité cellulaire et des indicateurs d'autophagie ont été observés à des doses plus élevées ($\approx 6\text{--}23\text{ }\mu\text{g/mL}$). Ces effets restent confinés à des modèles cellulaires, sans validation clinique actuelle^(213–215).

4.3. Rôle du microbiote dans les cancers gynécologiques

4.3.1. Microbiote intestinal

Le microbiote intestinal intervient comme modulateur systémique de l'inflammation et de la perméabilité muqueuse : une dysbiose intestinale favorise une perméabilité intestinale accrue

et la diffusion de produits bactériens vers la circulation, ce qui active des voies inflammatoires systémiques et crée un microenvironnement pro-cancérogène dans des organes distants, y compris l'appareil génital féminin. Ce mécanisme d'inflammation chronique et d'activation immunitaire est l'un des axes majeurs proposés pour expliquer comment un microbiote intestinal altéré peut contribuer au développement et à la progression des tumeurs gynécologiques^(216,217).

Des profils microbiens « favorables » semblent améliorer l'activation des lymphocytes T, la maturation des cellules dendritiques et l'efficacité des immunothérapies (et parfois des chimiothérapies), tandis que la dysbiose est associée à une immunosuppression locale et systémique (augmentation de macrophages tumoraux, cytokines immunosuppressives). C'est pourquoi la modulation du microbiote est étudiée comme un levier pour potentialiser les traitements (probiotiques, prébiotiques, antibiotiques ciblés, transplantation fécale) dans les cancers gynécologiques^(216,217).

Il a été montré dans un modèle de rongeurs que le cannabidiol modulait la dysbiose associée à une tumeur de la flore intestinale, suggérant qu'une réduction de la diversité et de l'abondance de certaines lignées bactériennes dans le microbiote intestinal étaient associées au développement de la malignité et au rôle pathogène des tumeurs dans la perturbation du microbiote intestinal. Une augmentation significative de l'abondance de la souche bénéfique *Alistipes* était observée dans le groupe cannabidiol à forte dose (20 mg/kg, pendant 28 jours)⁽²¹⁸⁾.

Le microbiote influence également le métabolisme des hormones sexuelles, en particulier les œstrogènes, via l'estrobolome (ensemble des gènes microbiens modulant le recyclage des œstrogènes). Une altération de cet ensemble bactérien modifie la dégradation des œstrogènes, pouvant augmenter l'exposition tissulaire aux œstrogènes biologiquement actifs et ainsi contribuer à des cancers hormono-dépendants. Ce mécanisme explique en partie l'association entre perturbations microbiennes intestinales et cancers sensibles aux œstrogènes^(216,219). Le CBD pourrait améliorer l'effet inhibiteur sur les tumeurs ovariennes en augmentant les niveaux de bactéries bénéfiques intestinales⁽²¹⁸⁾.

4.3.2. Microbiote cervico-vaginal

Le microbiote cervico-vaginal joue un rôle déterminant dans l'homéostasie génitale féminine, et sa dysrégulation apparaît aujourd'hui comme un facteur clé dans la pathogenèse des cancers gynécologiques. Un microbiote dominé par des *Lactobacillus*, en particulier *L. crispatus*, maintient un pH acide, une barrière épithéliale intacte et une immunité locale protectrice. À l'inverse, les états de dysbiose, caractérisés par une perte de *Lactobacillus* et un enrichissement en bactéries anaérobies telles que *Gardnerella*, *Sneathia* ou *Prevotella*, favorisent une inflammation chronique, une augmentation de la perméabilité épithéliale et une altération de l'immunité, créant un microenvironnement propice à la carcinogenèse^(217,220).

Dans le cancer du col, la dysbiose est particulièrement impliquée dans la persistance des HPV à haut risque et dans la progression des lésions intra-épithéliales. Des microbiotes dominés par des bactéries anaérobies favorisent l'activation de voies inflammatoires (IL-6, NF-κB), réduisent la capacité de clairance du virus et créent un environnement immunitaire propice à la transformation cellulaire^(220,221).

Dans le cancer ovarien, les données sont plus émergentes mais suggèrent un rôle indirect via l'inflammation systémique, la translocation de métabolites microbiens et la perturbation immunitaire^(216,217).

Le CBD présente des activités antibactériennes contre plusieurs bactéries à Gram positif et certaines bactéries à Gram négatif. Une étude sur *Gardnerella vaginalis*, bactérie pathogène opportuniste à Gram variable, a été réalisée dans le but de quantifier l'impact du CBD (dès une concentration de 2,5 µg/mL CBD en milieu cellulaire) sur cette souche. Il a été observé une activité anti-biofilm de *G. vaginalis*, l'empêchant d'adhérer aux cellules du carcinome cervical HeLa mais aussi une activité antibactérienne du CBD (phagocytose par les macrophages)⁽²²²⁾.

En conclusion, les données actuelles suggèrent que le microbiote cervico-vaginal constitue un acteur clé du microenvironnement génital et pourrait influencer la pathogenèse des cancers gynécologiques par des mécanismes impliquant l'inflammation chronique, la modulation de l'immunité antitumorale et l'altération de la barrière épithéliale.

5. Les différentes formes de CBD

5.1. Les formes orales

5.1.1. Huiles sublinguales

5.1.1.1. Généralités, avantages et inconvénients

Parmi les formes orales les plus couramment utilisées de CBD, les huiles sublinguales occupent une place importante. Elles sont généralement composées d'extraits de CBD, dosées de 5 à 40%, dissous dans une huile support (huile d'olive, huile de chanvre, etc.)^(223,224). Leur administration se fait par voie sublinguale, c'est-à-dire par dépôt de quelques gouttes sous la langue, où elles doivent rester environ une à deux minutes avant d'être avalées. Cette méthode permet au CBD d'être absorbé directement dans la circulation sanguine via les muqueuses buccales, contournant ainsi en partie l'effet de premier passage hépatique⁽²²⁵⁾.

Ce mode d'administration présente plusieurs avantages notables. Tout d'abord, il permet une action relativement rapide, les effets pouvant apparaître entre 15 et 45 minutes après la prise, selon les individus et les concentrations utilisées. De plus, il offre une certaine souplesse en matière de dosage : les utilisateurs peuvent ajuster précisément le nombre de gouttes selon leurs besoins, ce qui est particulièrement utile dans un contexte d'auto-titration progressive. Par ailleurs, la simplicité d'utilisation et la discrétion de ce mode de prise le rendent facilement intégrable dans la vie quotidienne, y compris dans un cadre thérapeutique^(225,226).

Cependant, les effets secondaires peuvent constituer une limite à l'observance des patients, notamment la sécheresse buccale, l'hypotension, les troubles gastro-intestinaux, etc⁽²²⁷⁾. De plus, l'absorption peut être affectée par des facteurs individuels comme le débit salivaire, la présence de nourriture dans la bouche ou encore le temps de maintien sous la langue, ce qui introduit une certaine variabilité dans la biodisponibilité du produit^(228,229).

5.1.1.2. *Médicaments à base de CBD en France*

En parallèle des huiles de CBD disponibles sans prescription en officine, certains médicaments à base de CBD ont l'AMM ou sont en cours d'expérimentation dans des indications médicales spécifiques.

Epidyolex® est un médicament à base de CBD purifié ayant obtenu une AMM européenne. Il est indiqué pour le traitement des crises épileptiques, ainsi que dans certaines manifestations liées à la sclérose tubéreuse de Bourneville. Epidyolex® est un isolat de CBD (sans THC), présenté sous forme de solution buvable. En France, il est dispensé principalement en pharmacie hospitalière mais depuis début 2025, Epidyolex 100 mg/mL est élargie aux neurologues et neuropédiatres exerçant en ville^(230,231).

Deux spécialités pharmaceutiques à base de cannabis sont actuellement accessibles en France, dans le cadre de l'expérimentation nationale encadrée par l'ANSM : **Naxiva-Panaxir®** (25 mg de THC et 25 mg de CBD par mL) et **LGP Classic®** (20 mg de CBD et 1 mg de THC par mL). Ces médicaments, réservés à certaines indications (douleurs neuropathiques réfractaires, épilepsies pharmaco-résistantes, soins de support en oncologie, situations palliatives, spasticité de la sclérose en plaques), ne sont pas disponibles en officine de ville⁽²³²⁾.

Pour les pathologies gynécologiques, actuellement aucune spécialité n'existe en France, ce qui souligne l'importance de poursuivre la recherche sur le rôle potentiel du CBD dans ce domaine.

5.1.1.3. *Produits disponibles en officine en France*

En officine, plusieurs marques proposent des huiles de CBD formulées spécifiquement pour répondre aux exigences de qualité pharmaceutique, avec des concentrations variées. Ces produits, bien que vendus sans prescription, sont généralement issus de filières contrôlées, avec des garanties sur l'origine du chanvre, l'absence de THC ou sa teneur conforme à la législation, ainsi que sur la pureté des extraits utilisés.

Les gammes disponibles diffèrent principalement selon^(233–236) :

- Le **taux de CBD** (5% à 40%), permettant d'adapter la posologie aux besoins (stress léger, troubles du sommeil, douleurs modérées ou intenses) ;
- Le **spectre d'extraction** (isolat, large spectre), influençant la présence de terpènes et autres cannabinoïdes ;
- Le **support huileux** (MCT coco, huile de chanvre alimentaire riche en oméga et vitamines), optimisant la biodisponibilité et les propriétés nutritionnelles.

Parmi les acteurs majeurs, **Remedeus®**, **Boiron®**, **Granions®** et **Stilla®** se distinguent par la diversité de leurs concentrations et leur diffusion large en pharmacie (Figures 17–20)^(233–236). Ces produits sont principalement positionnés sur la gestion du stress et de l'anxiété, l'amélioration du sommeil et la prise en charge des douleurs chroniques ou aiguës. Cette sélection met en avant les grandes tendances du marché officinal, sans en faire le tour complet^(233–236).

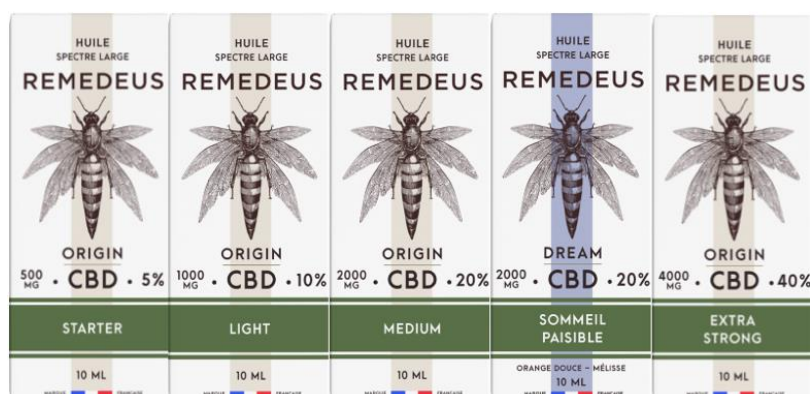


Figure 17 : Les différents dosages de CBD de la gamme Remedeus®⁽²³³⁾.



Figure 18 : les différents dosages de CBD de la gamme Boiron®⁽²³⁴⁾.



Figure 19 : Les différents dosages de CBD de la gamme Granions[®](235).



Figure 20 : Les différentes concentrations de CBD de la gamme Stilla[®](236).

5.1.2. Gélules, comprimés et gummies

5.1.2.1. Généralités, avantages et inconvénients

Les gélules, comprimés et gummies représentent des formes galéniques alternatives du CBD particulièrement prisée pour leur simplicité d'utilisation, leur absence de goût (ou agréable dans le cas des gummies) et leur facilité d'intégration dans une routine thérapeutique quotidienne. Ces formes galéniques permettent un dosage préétabli, limitant les erreurs de posologie et facilitant la régularité du traitement⁽²³⁷⁻²³⁹⁾.

Les **gélules** et **comprimés** sont généralement formulés à partir d'un isolat de CBD, encapsulé dans une matrice solide ou gélifiée. Cependant, cette voie d'administration est soumise à l'effet de premier passage hépatique, ce qui réduit la biodisponibilité du CBD (estimée à 6%), et induire une variabilité interindividuelle dans la réponse au traitement^(237,240,241).

Les **gummies** se sont récemment imposées comme une option populaire, notamment auprès des patients jeunes ou réticents à l'idée de prendre des compléments alimentaires sous forme de gélules. Ces produits combinent efficacité thérapeutique et attrait sensoriel, grâce à leur goût sucré et leur aspect ludique. Les gummies permettent également un dosage précis et constant de CBD par unité. Toutefois, ils présentent les mêmes limitations pharmacocinétiques que les gélules et comprimés, notamment la faible biodisponibilité du CBD par voie digestive^(237,242).

5.1.2.2. Produits disponibles en officine en France

La gamme **Stilla**[®] associe différents cannabinoïdes (CBD, CBN, CBG) et terpènes pour des effets ciblés. Par exemple, les gummies « Sommeil » (Figure 21) (243) combinent 10 mg de CBD et CBN, renforcés par des favorisant l'endormissement et la qualité du sommeil. Les gummies « Détente » (Figure 21), eux, associent CBD et terpènes pour apaiser le stress et les tensions, sans provoquer de somnolence⁽²⁴³⁾.



Figure 21 : Gummies Stilla[®] pour le sommeil et la relaxation⁽²⁴³⁾.

Arkorelax[®] CBD Flexi Doses (Figure 22) se présente sous forme de mini-comprimés sublinguaux, avec 10 mg de CBD, de la mélisse et de la vitamine B6, afin de réduire le stress et la fatigue tout en soutenant le système nerveux⁽²⁴⁴⁾.



Figure 22 : Arkorelax CBD⁽²⁴⁴⁾.

Le laboratoire **Granions®** propose plusieurs formules en comprimés (Figure 23)^(245–247) :

- CBD Apaisant, avec CBD, magnésium, glycine et extraits végétaux, cible la détente musculaire et le confort articulaire ;
- CBD Anti-Stress, enrichi en plantes adaptogènes (ashwagandha, rhodiola, griffonia) et vitamine B6, agit sur la gestion du stress et de la fatigue ;
- CBD Sommeil, combinant mélatonine et plantes sédatives (coquelicot, passiflore), vise à améliorer l’endormissement.

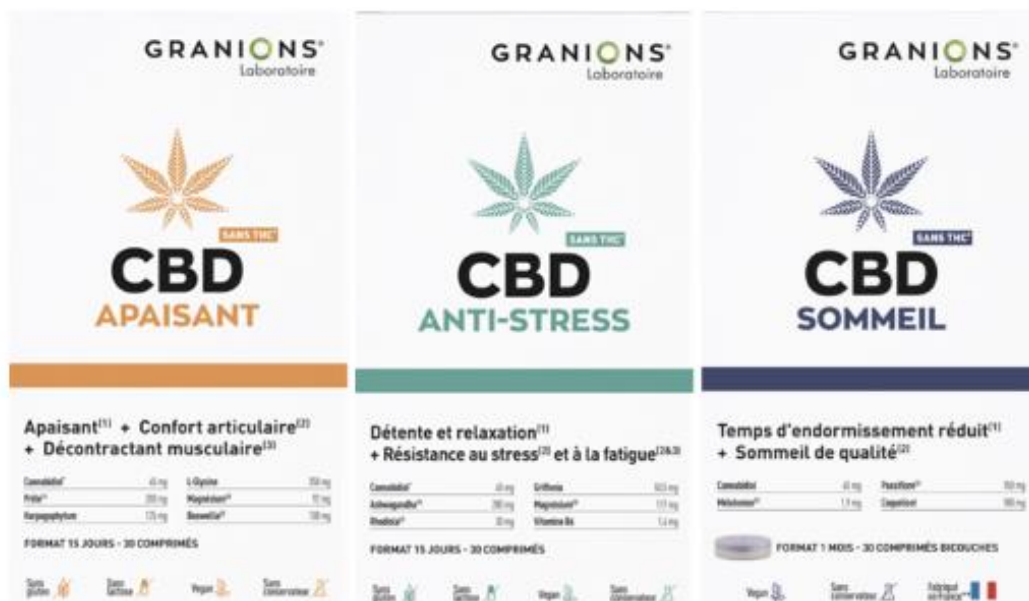


Figure 23 : Comprimés de CBD de la gamme Granions®^(245–247).

Enfin, la gamme La Ferme Médicale® (Figure 24) décline des gélules : « Soulage » (CBD, CBG, camomille), orientées vers les douleurs et inflammations, et « Sommeil » (CBD, CBG, mélisse), pour améliorer la qualité du repos nocturne⁽²⁴⁸⁾.



Figure 24 : Gélules proposées par La Ferme Médicale^{®(248)}.

5.1.3. Le spray oromucosal : Sativex[®]

La voie oromucosale correspond à l'administration d'un produit sous forme de spray appliqué dans la bouche, généralement sous la langue ou à l'intérieur de la joue. Cette méthode permet au principe actif de traverser rapidement la muqueuse buccale et de rejoindre la circulation sanguine, ce qui favorise une absorption plus rapide et une meilleure biodisponibilité que l'ingestion classique de gélules ou de comprimés⁽²⁴⁹⁾. L'exemple le plus connu est le **Sativex[®]**, un médicament à base de CBD et de THC prescrit dans certains pays pour soulager la spasticité liée à la sclérose en plaques, était également le 1^{er} médicament à base de CBD ayant obtenu l'AMM en France en 2014, mais n'est pas commercialisé actuellement^(39,250).

Parmi les avantages de cette forme, on retrouve la facilité d'utilisation, la rapidité d'action et la standardisation des doses, particulièrement lorsqu'il s'agit d'un médicament encadré par une prescription médicale. Cependant, cette forme présente aussi des limites : le coût élevé, la disponibilité restreinte (souvent limitée aux usages médicaux et soumis à une réglementation stricte), ainsi que le risque d'effets secondaires, notamment lorsque le spray contient du THC⁽²⁴⁹⁾.

5.2. La forme topique

5.2.1. Généralités, avantages et inconvénients

Les formes topiques du CBD, telles que les crèmes, baumes ou pommades, constituent une voie d'administration de plus en plus utilisée dans la gestion des douleurs localisées, notamment pour le soulagement de douleurs pelviennes, de tensions musculaires ou de crampes, comme celles fréquemment rencontrées dans l'endométriose^(251–253).

La forme topique permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique et les interactions médicamenteuses et effets secondaires potentiels liées à l'administration systémique. De plus, la pénétration transcutanée du CBD reste variable selon la formulation, la concentration utilisée, la surface d'application et les caractéristiques individuelles de la peau^(39,253).

Cependant, malgré leur popularité croissante, les produits topiques au CBD souffrent encore d'un manque de données cliniques robustes. La plupart des études disponibles sont précliniques ou issues de retours d'expérience⁽²⁵³⁾.

5.2.2. Produits disponibles en officine en France

Plusieurs formes topiques à base de CBD sont aujourd'hui proposées en pharmacie, notamment des gels, crèmes ou roll-on, visant le soulagement des douleurs musculaires, articulaires ou inflammatoires. Les formulations associent fréquemment le CBD à d'autres actifs à visée antalgique ou anti-inflammatoire, tels que l'arnica, l'harpagophytum, la menthe poivrée ou diverses huiles essentielles (lavande, boswellia, eucalyptus). Cette synergie permet de renforcer l'action locale du cannabidiol tout en valorisant une approche « naturelle » du soulagement de la douleur.

Certaines gammes, comme celles de **Granions**® ou **Boiron**®, ont développé des formes innovantes (roll-on, gels à effet chauffant) afin d'optimiser la pénétration cutanée et d'adapter l'usage aux besoins quotidiens des patients. La diversité des marques disponibles (**Stilla**®,

Urgo®, **Arkopharma®**, **Synthol®**...) reflète un marché en pleine expansion, difficile à recenser dans son intégralité^(254–258).

L'intégration croissante du CBD dans ces stratégies thérapeutiques locales illustre l'intérêt de ce cannabinoïde dans la gestion de la douleur et ouvre des perspectives pour des formulations spécifiquement adaptées aux pathologies gynécologiques, à mesure que les recherches cliniques et précliniques progresseront.

5.3. La forme inhalée

5.3.1. Généralités, avantages et inconvénients

La vaporisation chauffe le CBD isolé à une température suffisante pour libérer le principe actif sous forme de vapeur, sans atteindre le point de combustion comme la forme fumée, qui libère des substances toxiques. Cela permet une inhalation plus saine, tout en conservant une biodisponibilité élevée (environ 30%)^(39,241,259,260).

La forme vaporisée du CBD constitue une voie d'administration privilégiée pour les patients recherchant un soulagement rapide des symptômes. Cette voie offre un début d'action rapide, généralement dans les 5 à 10 minutes suivant l'inhalation, grâce à l'absorption directe du CBD par les alvéoles pulmonaires et son passage rapide dans la circulation sanguine^(259,260).

La vaporisation peut être réalisée à l'aide de différents dispositifs : vaporisateurs portables ou de salon, stylos à cartouches, ou encore inhalateurs à dose calibrée. Les produits utilisés peuvent prendre la forme d'e-liquides au CBD, d'huiles adaptées à la vaporisation, ou de fleurs de chanvre contenant un taux élevé de CBD et un taux négligeable de THC. Certains mélanges contiennent également des terpènes, qui pourraient renforcer l'effet antalgique^(259,260).

Néanmoins, cette forme galénique comporte certaines limites. L'efficacité et la tolérance peuvent varier selon la qualité du matériel, la température de vaporisation, et la composition exacte du produit utilisé. De plus, bien que la vaporisation soit globalement mieux tolérée que la combustion, l'inhalation régulière de substances chauffées peut entraîner une irritation des

voies respiratoires, notamment chez les patients souffrant d'asthme ou de pathologies pulmonaires. Par ailleurs, cette forme d'administration peut être socialement stigmatisée ou confondue avec l'usage récréatif du cannabis, ce qui limite parfois son acceptabilité^(241,260).

5.3.2. État de l'expérimentation actuelle de la forme inhalée en France

Depuis mars 2021, la France a mis en place une expérimentation encadrée du CBD à usage médical, autorisée pour certaines situations cliniques spécifiques : douleurs neuropathiques réfractaires, formes pharmaco-résistantes d'épilepsie, symptômes rebelles liés au cancer ou à ses traitements, spasticité douloureuse, et soins palliatifs. Dans ce cadre, deux formes pharmaceutiques sont envisageables, dont la vaporisation de sommités fleuries séchées (fleurs de cannabis) à inhaler, ainsi que des formes orales ou sublinguales combinant THC et CBD^(261,262).

En revanche, le fournisseur en cours de l'expérimentation a annoncé qu'il ne poursuivrait pas la fourniture des fleurs séchées à vaporiser. Par conséquent, les médecins sont invités à ne plus initier de nouveaux traitements^(261,262).

Par ailleurs, les évaluations préliminaires montrent des résultats encourageants. Enfin, l'avenir réglementaire de ces traitements reste à définir : modalités de remboursement, accès en pharmacie de ville et acceptabilité sociale font encore l'objet de discussions, la Haute Autorité de santé étant chargée, depuis début 2025, d'évaluer ces aspects de prescription^(261,262).

5.4. Les formes vaginales

5.4.1. Ovules / suppositoires vaginaux

Les ovules ou « suppositoires vaginaux » de CBD constituent une forme galénique particulière permettant l'administration locale ou systémique du cannabidiol par voie vaginale. Cette présentation repose sur l'utilisation d'excipients gras, comme le beurre de cacao ou certaines bases lipophiles végétales, qui fondent à la température corporelle et libèrent progressivement le principe actif au contact de la muqueuse vaginale^(263,264).

Cette voie d'administration présente plusieurs avantages. L'absorption est facilitée et souvent plus efficace que par voie orale, car le CBD atteint la circulation systémique sans subir de métabolisation hépatique immédiate. Elle permet également un effet local ciblé, directement sur les zones douloureuses ou inflammées, ce qui en fait une option thérapeutique spécifique pour certaines patientes. La tolérance est en général bonne, avec peu d'effets secondaires rapportés, contrairement aux antidouleurs classiques. L'utilisation est discrète, une fois l'ovule inséré, ce qui constitue une alternative pour les personnes qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas recourir aux huiles, gélules ou inhalations de CBD^(263,264).

Cependant, cette forme galénique comporte aussi des limites. Il existe encore peu d'informations sur la pharmacocinétique du CBD administré par voie vaginale, notamment sur sa biodisponibilité, la variabilité interindividuelle et le risque d'interactions médicamenteuses. Cette incertitude rend difficile la définition de posologies optimales et de recommandations cliniques précises. L'efficacité semble par ailleurs variable selon le type de symptômes et le moment du cycle menstruel. Les résultats suggèrent que les suppositoires sont plus efficaces sur les douleurs dites congestives ou diffuses que sur les crampes spasmodiques intenses, et que leur bénéfice est plus marqué pendant la période des menstruations que dans la phase prémenstruelle. Cela souligne que le traitement peut ne pas convenir à toutes les patientes⁽²⁶³⁾.

5.4.2. Tampon infusé au CBD

Une étude clinique récente a évalué l'efficacité et l'utilisabilité d'un tampon infusé au CBD pour soulager la dysménorrhée primaire. Les résultats montrent que l'utilisation du tampon au CBD s'accompagne d'une réduction significative de la douleur, particulièrement marquée au premier et au troisième mois d'utilisation⁽²⁶⁵⁾. De plus, certaines participantes ont rapporté une amélioration de symptômes associés, comme la sécheresse vaginale, l'humeur ou le bien-être général. Sur le plan de la tolérance, le dispositif a été globalement bien accepté : moins de 5% des utilisatrices ont mentionné des irritations locales, et aucun effet indésirable grave n'a été observé. Le niveau de satisfaction était également élevé, plus de 80% des participantes jugeant le produit confortable ou agréable à utiliser. Cependant, certaines limites doivent être soulignées. L'échantillon de l'étude reste très restreint (63 participantes), ce qui limite la

généralisation des résultats. La durée du suivi, limitée à trois cycles menstruels, ne permet pas encore d'évaluer les effets à long terme⁽²⁶⁵⁾.

Bien que les résultats préliminaires soient encourageants en termes d'efficacité, de tolérance et de satisfaction des utilisatrices, des recherches complémentaires, sur des échantillons plus larges et sur une durée plus longue, sont nécessaires pour confirmer son intérêt clinique.

CONCLUSION

Le CBD se distingue parmi les constituants du *Cannabis sativa* L. par l'absence d'effet psychotrope et par une action plurimodale sur de nombreuses cibles biologiques. L'analyse de ces mécanismes d'action met en évidence un potentiel thérapeutique particulièrement pertinent dans le champ des pathologies gynécologiques, tant pour ses propriétés pharmacologiques que pour son potentiel adjuvant aux traitements conventionnels.

Les principaux effets pharmacologiques du CBD reposent sur ses propriétés analgésiques, anti-inflammatoires, anxiolytiques et neuromodulatrices. Ces effets apparaissent particulièrement pertinents dans des pathologies telles que l'endométriose, où la douleur chronique, l'inflammation persistante et l'altération de la qualité de vie constituent des enjeux majeurs. Le CBD semble capable de moduler les mécanismes impliqués dans la perception et la chronicisation de la douleur, contribuant ainsi à une prise en charge plus globale des symptômes. Dans le SOPK, le CBD pourrait également présenter un intérêt en raison de ses effets sur le stress, l'anxiété et certains paramètres métaboliques.

En oncologie gynécologique, les propriétés antalgiques, antiémétiques et anxiolytiques peuvent contribuer à améliorer le confort et la qualité de vie des patientes, en particulier lors des traitements anticancéreux. Par ailleurs, des données expérimentales suggèrent des effets directs sur les cellules tumorales, notamment sur leur prolifération et leur survie, bien que ces résultats nécessitent encore une confirmation clinique avant toute application thérapeutique ciblée.

En conclusion, le CBD apparaît comme une molécule aux effets pharmacologiques multiples, susceptible d'agir sur plusieurs mécanismes clés impliqués dans les pathologies gynécologiques étudiées. Si les données actuelles sont encourageantes, elles restent encore insuffisantes pour établir des recommandations formelles. Des études cliniques complémentaires, une clarification des différentes formes galéniques et une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque sont indispensables pour définir précisément la place du CBD dans l'arsenal thérapeutique gynécologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wikipedia. Histoire du chanvre. Dans: Wikipédia [En ligne]. 6 août 2023 [cité le 11 sept 2023]. Disponible: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Histoire_du_chanvre&oldid=206699853#cite_note-1
2. Halioua B, Astruc A, Bouhassira D. Histoire du cannabis médical. Presse Médicale Form. 2020;1(4):436-44. DOI: 10.1016/j.lpmfor.2020.09.018
3. Ingold F-R, Sueur C, Kaplan CD. Contribution à une exploration des propriétés thérapeutiques du cannabis. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2018;173(5):453-9. DOI: 10.1016/j.amp.2015.04.001
4. Arveiller J. Le Cannabis en France au XIXe siècle : une histoire médicale. L'Évolution Psychiatr. 2018;78(3):451-84. DOI: 10.1016/j.evopsy.2018.06.004
5. Wikipédia. Cannabis. Dans: Wikipédia [En ligne]. 17 sept 2023 [cité le 19 sept 2023]. Disponible: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cannabis&oldid=207935092>
6. Lapierre É, Monthony AS, Torkamaneh D. Genomics-based taxonomy to clarify cannabis classification. Genome. NRC Research Press; 2023;66(8):202-11. DOI: 10.1139/gen-2023-0005
7. Small Ernest. Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization | The Botanical Review [cité le 22 janv 2025]. Disponible: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12229-015-9157-3>
8. Deverre C, Chevalier C. Cannabis et pratique officinale en Haute-Vienne. [En ligne]. Limoges, France: S.C.D. de l'Université de Limoges; 2007 [cité le 19 sept 2023].
9. Robert L.E. Billon. [En ligne]. 2020. Cannabis sativa - Éléments de botanique [cité le 19 sept 2023]. Disponible: <http://rleb07.free.fr/botanic/cannabis.html>
10. Masson C, Gandilhon M. Culture du cannabis en France : de l'artisanat à la production industrielle. 2018; Disponible: https://www.ihemi.fr/sites/default/files/inline-files/Masson_Gandilhon_CSJ43.pdf
11. Audeval C. Cannabis et thérapeutique : mise au point [Thèse d'exercice]. France: Université de Limoges. Faculté de médecine et de pharmacie; 2003.
12. Dictionnaire des Sciences Animales. [En ligne]. Chanvre [cité le 26 sept 2023]. Disponible: <https://dico-sciences-animales.cirad.fr/liste-mots.php?fiche=5578&def=chanvre>
13. Beaulieu P. Pharmacologie de la douleur [En ligne]. Presses de l'Université de Montréal PUM; 2017 [cité le 19 août 2024]. Disponible: <https://univ-scholarvox-com.proxy.scd.univ-tours.fr/reader/docid/88858204/page/145>
14. Grotenhermen F. Cannabis en médecine: un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Editions Indica; 2019 [
15. Dennis Richard et Jean-Louis Senon - Toxibase : Le cannabis. [En ligne]. [cité le 10 oct 2023].
16. Ye L, Cao Z, Wang W, Zhou N. New Insights in Cannabinoid Receptor Structure and Signaling. Curr Mol Pharmacol. 2019;12(3):239-48. DOI: 10.2174/1874467212666190215112036
17. Laurie Caron, Chimiste, M.Sc. Au-delà du THC – Cannabis sativa (L.) la plante | Phytochemia. [En ligne]. 2015 [cité le 10 oct 2023].

18. Cluzel-Martinot I, Marre-Fournier F, Jambut A-C. La douleur: perspectives de prise en charge et débuts du cannabis à usage médical en Limousin. [En ligne]. France; 2021 [cité le 10 oct 2023].
19. Lambert DM, Fowler CJ. The Endocannabinoid System: Drug Targets, Lead Compounds, and Potential Therapeutic Applications. *J Med Chem. American Chemical Society*; 2018;48(16):5059-87. DOI: 10.1021/jm058183t
20. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular Targets of the Phytocannabinoids-A Complex Picture. *Prog Chem Org Nat Prod*. 2017;103:103-31. DOI: 10.1007/978-3-319-45541-9_4
21. Wikipedia. Tétrahydrocannabinol. Dans: Wikipédia [En ligne]. 1 nov 2023 [cité le 5 janv 2024]. Disponible: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=T%C3%A9trahydrocannabinol&oldid=209234219>
22. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2018;153(2):199-215. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707442
23. Laugier M. Utilisation des cannabinoïdes dans le traitement de la sclérose en plaques [Thèse d'exercice en ligne]. 2018-2021, France: Université de Lille; 2019 [cité le 6 sept 2024]. Disponible: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2019/2019LILUE034.pdf
24. Stella N. THC and CBD: Similarities and differences between siblings. *Neuron*. 2023;111(3):302-27. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.12.022
25. Mallick K, Khan MF, Banerjee S. The anxiolytic effects of cannabinoids: A comprehensive review. *Pharmacol Biochem Behav*. 2024;243:173828. DOI: 10.1016/j.pbb.2024.173828
26. Tagen M, Klumpers LE. Review of delta-8-tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC): Comparative pharmacology with Δ^9 -THC. *Br J Pharmacol*. 2022;179(15):3915-33. DOI: 10.1111/bph.15865
27. de Almeida DL, Devi LA. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacol Res Perspect*. John Wiley & Sons, Ltd; 2020;8(6):e00682. DOI: 10.1002/prp2.682
28. Booth JK, Bohlmann J. Terpenes in Cannabis sativa – From plant genome to humans. *Plant Sci*. 2019;284:67-72. DOI: 10.1016/j.plantsci.2019.03.022
29. Pacher P, Kogan NM, Mechoulam R. Beyond THC and Endocannabinoids. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020;60(1):637-59. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021441
30. Gaborit B, Andreelli F. Le système endocannabinoïde : de la physiologie aux potentialités thérapeutiques. *Sang Thromb Vaiss*. 2008;20(3):129-36. DOI: 10.1684/stv.2008.0259
31. Rezende B, Alencar AKN, de Bem GF, Fontes-Dantas FL, Montes GC. Endocannabinoid System: Chemical Characteristics and Biological Activity. *Pharmaceuticals*. 2023;16(2):148. DOI: 10.3390/ph16020148
32. Brisson C. Intérêt thérapeutique des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur [Thèse d'exercice]. France: Université de Limoges. Faculté de médecine et de pharmacie; 2010.
33. MacCallum CA, Lo LA, Boivin M. « Le cannabis médical est-il sans danger pour mes patients ? » Un aperçu pratique des considérations de sécurité liées au cannabis. *Eur J Intern Med*. 2021;89:10-8. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.05.002
34. Gorelick DA. Cannabis-Related Disorders and Toxic Effects. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2023;389(24):2267-75. DOI: 10.1056/NEJMra2212152

35. Gottschling S, Ayonrinde ,Oyedeki, Bhaskar ,Arun, Blockman ,Marc, D'Agnone ,Oscar, Schechter ,Danial, et al. Safety Considerations in Cannabinoid-Based Medicine. *Int J Gen Med*. Dove Medical Press; 2020;13:1317-33. DOI: 10.2147/IJGM.S275049
36. Herdegen T, Cascorbi I. Drug Interactions of Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol in Cannabinoid Drugs. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(49):833-40. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0223
37. Gingrich J, Choudhuri S, Cournoyer P, Downey J, Muldoon Jacobs K. Review of the oral toxicity of cannabidiol (CBD). *Food Chem Toxicol*. 2023;176:113799. DOI: 10.1016/j.fct.2023.113799
38. Alsherbiny MA, Li CG. Medicinal Cannabis—Potential Drug Interactions. *Medicines*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019;6(1):3. DOI: 10.3390/medicines6010003
39. Hanan Abramovici. Government of Canada [En ligne]. 12 oct 2018. For health care professionals: Cannabis and cannabinoids [cité le 16 juin 2025]. Disponible: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html>
40. Caroline A. McCallum. Springer Nature Link [En ligne]. 2 juill 2021. Sécurité et contrôle qualité des produits | SpringerLink [cité le 16 juin 2025]. Disponible: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-69186-8_31
41. Justin Sinclair. [En ligne]. The Place of Cannabinoids in the Treatment of Gynecological Pain | Drugs [cité le 26 janv 2026]. Disponible: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-023-01951-z>
42. Bellot S. Endométriose et médecines alternatives et complémentaires proposées à l'officine [Thèse d'exercice en ligne]. 2014-...., France: Université de Bordeaux; 2024 [cité le 30 oct 2024]. Disponible: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04638897>
43. AMELI. [En ligne]. Endométriose : définition et facteurs favorisants [cité le 30 oct 2024]. Disponible: <https://www.ameli.fr/loir-et-cher/assure/sante/themes/endometrioise/definition-facteurs-favorisants>
44. Comparin E. Prise en charge de l'endométriose en pharmacie d'officine: Description des traitements allopathiques et alternatives thérapeutiques [Thèse d'exercice en ligne]. Lyon ; 1971-...., France: Université Claude Bernard; 2024 [cité le 7 déc 2024]. Disponible: <https://n2t.net/ark:/47881/m6ff3sg5>
45. Fondation pour la Recherche sur l'Endométriose. L'endométriose. [En ligne]. 2021 [cité le 30 oct 2024].
46. Association EndoFrance. Association EndoFrance [En ligne]. Qu'est-ce que l'Endométriose [cité le 30 oct 2024]. Disponible: <https://endofrance.org/la-maladie-endometrioise/qu-est-ce-que-l-endometrioise/>
47. OMS. [En ligne]. 2023. Endométriose [cité le 31 janv 2025]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>
48. Inserm. Inserm [En ligne]. Endométriose · Inserm, La science pour la santé [cité le 30 oct 2024]. Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/endometrioise/>
49. SPF. [En ligne]. Étude de faisabilité de la surveillance épidémiologique de l'endométriose en France et premières estimations d'incidence [cité le 31 janv 2025]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/etude-de-faisabilite-de-la-surveillance-epidemiologique-de-l-endometrioise-en-france-et-premieres-estimations-d-incidence>

50. SPF. [En ligne]. Épidémiologie de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France : étude de 2011 à 2017 [cité le 31 janv 2025]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/epidemiologie-de-l-endometriose-prise-en-charge-a-l-hopital-en-france-etude-de-2011-a-2017>
51. IFEM Endo. IFEM Endo [En ligne]. Les types d'endométriose [cité le 7 déc 2024]. Disponible: <https://www.institutendometriose.com/lendometriose/les-types-dendometriose/>
52. MedG V. MedG [En ligne]. 6 avr 2019. Endométriose [cité le 13 déc 2024]. Disponible: <https://www.medg.fr/endometriose/>
53. Association EndoFrance. Association EndoFrance [En ligne]. Les symptômes de l'endométriose [cité le 13 déc 2024]. Disponible: <https://endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/>
54. IFEM Endo. IFEM Endo [En ligne]. Les symptômes de l'endométriose [cité le 13 déc 2024]. Disponible: <https://www.institutendometriose.com/lendometriose/les-symptomes/>
55. Association EndoFrance. Association EndoFrance [En ligne]. Fatigue chronique et qualité de vie avec l'Endométriose • Association EndoFrance [cité le 13 déc 2024]. Disponible: <https://endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/fatigue-chronique/>
56. HAS. Haute Autorité de Santé [En ligne]. Prise en charge de l'endométriose [cité le 26 mai 2025]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose
57. Institut Pasteur. [En ligne]. 24 oct 2024. Endométriose [cité le 8 févr 2025]. Disponible: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/endometriose>
58. Barré-Villeneuve A, Margueritte F, Demiot C. Prise en charge de l'endométriose, connaissances des pharmaciens. Actual Pharm. 2021;60(611):45-8. DOI: 10.1016/j.actpha.2021.10.012
59. Prise en charge de l'endométriose - Démarche diagnostique et traitement médical - fiche de synthèse.pdf. [En ligne]. [cité le 30 déc 2024].
60. Endometrios.org. La pilule. [En ligne]. [cité le 10 févr 2025].
61. Gourbail L. Prise en charge de l'endométriose. 2017;39.
62. VIDAL. VIDAL [En ligne]. 6 sept 2023. MIRENA [cité le 10 févr 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/mirena-6219.html>
63. Endometrios.org. Progestatifs. [En ligne]. [cité le 10 févr 2025].
64. VIDAL. VIDAL [En ligne]. OPTIMIZETTE [cité le 10 févr 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/optimizette-64536.html>
65. VIDAL. VIDAL [En ligne]. 16 janv 2013. Étonogestrel : substance active à effet thérapeutique [cité le 10 févr 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/etonogestrel-18977.html>
66. VIDAL. VIDAL [En ligne]. Diénogest : substance active à effet thérapeutique [cité le 10 févr 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dienogest-21941.html>
67. VIDAL. VIDAL [En ligne]. ENANTONE [cité le 10 févr 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/enantone-26395.html>
68. VIDAL. VIDAL [En ligne]. 3 sept 2019. DECAPEPTYL [cité le 10 févr 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/decapeptyl-2524.html>
69. VIDAL. VIDAL [En ligne]. GONAPEPTYL [cité le 10 févr 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/gonapeptyl-26104.html>

70. Endometriosis.org. GnRH. [En ligne]. [cité le 10 févr 2025].
71. Endometriosis.org. Danazol. [En ligne]. [cité le 14 févr 2025].
72. Farquhar C, Prentice A, Singla AA, Selak V. Le danazol pour les douleurs pelviennes associées à l'endométriose - Farquhar, C - 2007 | Cochrane Library. 2017 [cité le 14 févr 2025]; Disponible: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000068.pub2/full/fr>
73. Danatrol. [En ligne]. [cité le 14 févr 2025].
74. Endometriosis.org. Analgésiques. [En ligne]. [cité le 14 févr 2025].
75. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens contre la douleur chez les femmes atteintes d'endométriose - Brown, J - 2017 | Cochrane Library. 2017 [cité le 14 févr 2025]; Disponible: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004753.pub4/full/fr>
76. AMELI. [En ligne]. 1 juill 2024. Le traitement de l'endométriose [cité le 13 janv 2025]. Disponible: <https://www.ameli.fr/loir-et-cher/assure/sante/themes/endometrioise/traitement>
77. N CHABBERT-BUFFET A. [En ligne]. 26 avr 2021. Prise en charge médicamenteuse de l'endométriose [cité le 14 févr 2025]. Disponible: <https://www.aphp.fr/patient-public/endometrioise/recommandations-endometrioise/prise-en-charge-medicamenteuse-de>
78. Association EndoFrance. Association EndoFrance [En ligne]. Lutter contre la douleur [cité le 18 janv 2025]. Disponible: <https://endofrance.org/la-maladie-endometrioise/lutter-contre-la-douleur/>
79. MSD JL. Manuels MSD pour le grand public [En ligne]. Endométriose - Problèmes de santé de la femme [cité le 18 janv 2025]. Disponible: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/problèmes-de-santé-de-la-femme/endometrioise/endometrioise>
80. Farooqi T, Bhuyan DJ, Low M, Sinclair J, Leonardi M, Armour M. Cannabis and Endometriosis: The Roles of the Gut Microbiota and the Endocannabinoid System. *J Clin Med. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2023;12(22):7071. DOI: 10.3390/jcm12227071
81. Xu J, Li K, Zhang L, Liu Q-Y, Huang Y-K, Kang Y, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota Contributes to Chronic Stress in Endometriosis Patients via Activating Inflammatory Pathway. *Reprod Dev Med. Chinese Medical Association Publishing House*; 2017;01(04):221-7. DOI: 10.4103/2096-2924.224916
82. Guo C, Zhang C. Role of the gut microbiota in the pathogenesis of endometriosis: a review. *Front Microbiol. Frontiers*; 2024;15. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1363455
83. Xholli A, Cremonini F, Perugi I, Londero AP, Cagnacci A. Gut Microbiota and Endometriosis: Exploring the Relationship and Therapeutic Implications. *Pharmaceuticals*. 2023;16(12):1696. DOI: 10.3390/ph16121696
84. Pérez-Prieto I, Vargas E, Salas-Espejo E, Lüll K, Canha-Gouveia A, Pérez LA, et al. Gut microbiome in endometriosis: a cohort study on 1000 individuals. *BMC Med*. 2024;22(1):294. DOI: 10.1186/s12916-024-03503-y
85. Salliss ME, Farland LV, Mahnert ND, Herbst-Kralovetz MM. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum Reprod Update*. 2022;28(1):92-131. DOI: 10.1093/humupd/dmab035
86. Colonetti T, Saggioratto MC, Grande AJ, Colonetti L, Junior JCD, Ceretta LB, et al. Gut and Vaginal Microbiota in the Endometriosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 2023;2023(1):2675966. DOI: 10.1155/2023/2675966

87. Institut du Microbiote. [En ligne]. 10 oct 2023. Endométriose : la faute à *Fusobacterium* ? [cité le 26 mai 2025]. Disponible: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pro/endometriose-la-faute-fusobacterium>
88. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:8-13. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.497
89. Bonanni R, Ratano P, Cariati I, Tancredi V, Cifelli P. Treatment Strategies for Painful Pelvic Floor Conditions: A Focus on the Potential Benefits of Cannabidiol. *Biomolecules. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* 2024;14(12):1627. DOI: 10.3390/biom14121627
90. Maddern J, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci. Frontiers;* 2020;14. DOI: 10.3389/fncel.2020.590823
91. Dorien FO, Roskams T, Van den Eynde K, Vanhie A, Peterse DP, Meuleman C, et al. The Presence of Endometrial Cells in Peritoneal Fluid of Women With and Without Endometriosis. *Reprod Sci.* 2017;24(2):242-51. DOI: 10.1177/1933719116653677
92. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med. Elsevier;* 2018;24(9):748-62. DOI: 10.1016/j.molmed.2018.07.004
93. Jiang L, Yan Y, Liu Z, Wang Y. Inflammation and endometriosis. *Front Biosci-Landmark. IMR Press;* 2016;21(5):941-8. DOI: 10.2741/4431
94. Whitaker LHR, Page C, Morgan C, Horne AW, Saunders PTK. Endometriosis: cannabidiol therapy for symptom relief. *Trends Pharmacol Sci. Elsevier;* 2024;45(12):1150-61. DOI: 10.1016/j.tips.2024.10.014
95. MA Bedaiwy , T. Falcone , RK Sharma , JM Goldberg , M. Attaran , Docteur Nelson , A. Agarwal. [En ligne]. 1 févr 2022. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial | Human Reproduction | Oxford Academic [cité le 18 févr 2025]. Disponible: <https://academic.oup.com/humrep/article/17/2/426/568967>
96. Peng B, Zhan H, Alotaibi F, Alkusayer GM, Bedaiwy MA, Yong PJ. Nerve Growth Factor Is Associated With Sexual Pain in Women With Endometriosis. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* 2018;25(4):540-9. DOI: 10.1177/1933719117716778
97. Vučković S, Srebro D, Vujović KS, Vučetić Č, Prostran M. Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front Pharmacol. Frontiers;* 2018;9. DOI: 10.3389/fphar.2018.01259
98. Allam S, Paris E, Lazcano I, Bitterman P, Basu S, O'Donnell J, et al. Detection of Cannabinoid Receptor Expression by Endometriotic Lesions in Women with Endometriosis as an Alternative to Opioid-Based Pain Medication. *J Immunol Res.* 2022;2022(1):4323259. DOI: 10.1155/2022/4323259
99. Bruni N, Della Pepa C, Oliaro-Bosso S, Pessione E, Gastaldi D, Dosio F. Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment. *Molecules. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* 2018;23(10):2478. DOI: 10.3390/molecules23102478
100. Dasram MH, Walker RB, Khamanga SM. Recent Advances in Endocannabinoid System Targeting for Improved Specificity: Strategic Approaches to Targeted Drug Delivery. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* 2022;23(21):13223. DOI: 10.3390/ijms232113223
101. Wikipedia. Système endocannabinoïde. Dans: Wikipédia [En ligne]. 15 oct 2024 [cité le 8 mars 2025]. Disponible: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Syst%C3%A8me_endocannabino%C3%AFde&oldid=219472106

102. Wikipédia. Cannabidiol. Dans: Wikipédia [En ligne]. 17 févr 2025 [cité le 8 mars 2025]. Disponible: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cannabidiol&oldid=223087371>
103. Lingegowda H, Williams BJ, Spiess KG, Sisnett DJ, Lomax AE, Koti M, et al. Role of the endocannabinoid system in the pathophysiology of endometriosis and therapeutic implications. *J Cannabis Res*. 2022;4(1):54. DOI: 10.1186/s42238-022-00163-8
104. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences*. EDK; 2004;20(1):45-53. DOI: 10.1051/medsci/200420145
105. Scherma M, Masia P, Satta V, Fratta W, Fadda P, Tanda G. Brain activity of anandamide: a rewarding bliss? *Acta Pharmacol Sin*. Nature Publishing Group; 2019;40(3):309-23. DOI: 10.1038/s41401-018-0075-x
106. Xie R-G, Xu G-Y, Wu S-X, Luo C. Presynaptic glutamate receptors in nociception. *Pharmacol Ther*. 2023;251:108539. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2023.108539
107. 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*. Éditions EDK, Groupe EDP Sciences; 2013;29(5):523-8. DOI: 10.1051/medsci/2013295016
108. Castillo-Arellano J, Canseco-Alba A, Cutler SJ, León F. The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023;28(7):3271. DOI: 10.3390/molecules28073271
109. Hannon J, Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors. *Behav Brain Res*. 2018;195(1):198-213. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.03.020
110. Wikipedia. 5-HT1A receptor. Dans: Wikipedia [En ligne]. 19 janv 2025 [cité le 11 mars 2025]. Disponible: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=5-HT1A_receptor&oldid=1270341837
111. Polter AM, Li X. 5-HT1A receptor-regulated signal transduction pathways in brain. *Cell Signal*. 2020;22(10):1406-12. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.03.019
112. Martinez Naya N, Kelly J, Corna G, Golino M, Abbate A, Toldo S. Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Cannabidiol. *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023;28(16):5980. DOI: 10.3390/molecules28165980
113. 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*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021;22(17):9472. DOI: 10.3390/ijms22179472
114. Martínez-Aguirre C, Carmona-Cruz F, Velasco AL, Velasco F, Aguado-Carrillo G, Cuéllar-Herrera M, et al. Cannabidiol Acts at 5-HT1A Receptors in the Human Brain: Relevance for Treating Temporal Lobe Epilepsy. *Front Behav Neurosci*. Frontiers; 2020;14. DOI: 10.3389/fnbeh.2020.611278
115. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm J*. 2019;23:18-041. DOI: 10.7812/TPP/18-041
116. O'Sullivan SE. An update on PPAR activation by cannabinoids. *Br J Pharmacol*. John Wiley & Sons, Ltd; 2016;173(12):1899-910. DOI: 10.1111/bph.13497
117. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants*. 2019;9(1):21. DOI: 10.3390/antiox9010021
118. Wang Y, Mukhopadhyay P, Cao Z, Wang H, Feng D, Haskó G, et al. Cannabidiol attenuates alcohol-induced liver steatosis, metabolic dysregulation, inflammation and neutrophil-mediated injury. *Sci Rep*. Nature Publishing Group; 2017;7(1):12064. DOI: 10.1038/s41598-017-10924-8
119. Vallée A, Vallée J-N, Blanche A, Lecarpentier Y. PPAR γ Agonists: Emergent Therapy in Endometriosis. *Pharmaceuticals*. 2021;14:543. DOI: 10.3390/ph14060543

120. Kuret T, Kreft ME, Romih R, Veranič P. Cannabidiol as a Promising Therapeutic Option in IC/BPS: In Vitro Evaluation of Its Protective Effects against Inflammation and Oxidative Stress. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2023;24(5):5055. DOI: 10.3390/ijms24055055
121. Khosropoor S, Alavi MS, Etemad L, Roohbakhsh A. Cannabidiol goes nuclear: The role of PPAR γ . *Phytomedicine*. 2023;114:154771. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154771
122. Nahler G. Endometriosis – an indication for cannabinoids? *Tradit Med. Traditional Medicine*; 2020;1(1):1-7.
123. Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, Vallée J-N. Effects of cannabidiol interactions with Wnt/ β -catenin pathway and PPAR γ on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2017;49(10):853-66. DOI: 10.1093/abbs/gmx073
124. Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, Vallée J-N. Interactions between TGF- β 1, canonical WNT/ β -catenin pathway and PPAR γ in radiation-induced fibrosis. *Oncotarget*. 2017;8(52):90579. DOI: 10.18632/oncotarget.21234
125. Etemad L, Karimi G, Alavi MS, Roohbakhsh A. Pharmacological effects of cannabidiol by transient receptor potential channels. *Life Sci*. 2022;300:120582. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120582
126. Aurelien Hastrate. [En ligne]. 28 janv 2020. Role of the TRPV Channels in the Endoplasmic Reticulum Calcium Homeostasis [cité le 17 mars 2025]. Disponible: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/2/317>
127. Akopian AN, Ruparel NB, Jeske NA, Patwardhan A, Hargreaves KM. Role of ionotropic cannabinoid receptors in peripheral antinociception and antihyperalgesia. *Trends Pharmacol Sci. Elsevier*; 2019;30(2):79-84. DOI: 10.1016/j.tips.2019.10.008
128. Zhu H, Wang Y, He Y, Yu W. Inflammation-mediated macrophage polarization induces TRPV1/TRPA1 heteromers in endometriosis. *Am J Transl Res*. 2022;14(5):3066-78.
129. CBD et cannabis contre l'endométriose | Projet CBD. [En ligne]. 2020 [cité le 17 mars 2025].
130. Ledger E. Curaleaf Clinic [En ligne]. 28 sept 2020. How Does CBD Affect TRPV1 Pain Signalling Pathways? [cité le 17 mars 2025]. Disponible: <https://curaleafclinic.com/how-does-cbd-affect-trpv1-pain-signalling-pathways/>
131. Rajan TS, Giacompo S, Iori R, De Nicola GR, Grassi G, Pollastro F, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of a combination of cannabidiol and moringin in LPS-stimulated macrophages. *Fitoterapia*. 2016;112:104-15. DOI: 10.1016/j.fitote.2016.05.008
132. Anand U, Jones B, Korchev Y, Bloom SR, Pacchetti B, Anand P, et al. CBD Effects on TRPV1 Signaling Pathways in Cultured DRG Neurons. *J Pain Res*. 2020;13:2269-78. DOI: 10.2147/JPR.S258433
133. Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *J Genet Eng Biotechnol*. 2021;19(1):123. DOI: 10.1186/s43141-021-00224-0
134. Buchta V. Vaginal microbiome. *Ceska Gynekol*. 2018;83(5):371-9.
135. Viqar Sayeed Saraf. [En ligne]. 13 juin 2021. Microbiome vaginal : normalité et dysbiose | Archives de microbiologie [cité le 10 juin 2025]. Disponible: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00203-021-02414-3>
136. Sionov RV, Korem M, Polacheck I, Steinberg D. Cannabidiol (CBD) Acts as an Antioxidant on *Gardnerella vaginalis*, Resulting in Reduced Metabolic Activity, Loss of

- Survivability, and Elimination of Biofilms. Antibiotics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2025;14(2):136. DOI: 10.3390/antibiotics14020136
137. Bahraminia M, Cui S, Zhang Z, Semlali A, Le Roux É, Giroux K-A, et al. Effect of cannabidiol (CBD), a cannabis plant derivative, against *Candida albicans* growth and biofilm formation. Can J Microbiol. NRC Research Press; 2025;71:1-13. DOI: 10.1139/cjm-2024-0034
 138. Voza Berardo ME, Mendieta JR, Villamonte MD, Colman SL, Nercessian D. Activités antifongiques et antibactériennes des résines de *Cannabis sativa* L. J Ethnopharmacol. 2024;318:116839. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116839
 139. Inserm. Inserm [En ligne]. 5 sept 2024. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) · Inserm, La science pour la santé [cité le 13 janv 2025]. Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/syndrome-ovaires-polykystiques-sopk/>
 140. OMS. [En ligne]. 28 juin 2023. Syndrome des ovaires polykystiques [cité le 13 janv 2025]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome>
 141. AMELI. [En ligne]. Symptômes, diagnostic et évolution du syndrome des ovaires polykystiques [cité le 14 janv 2025]. Disponible: <https://www.ameli.fr/loir-et-cher/assure/sante/themes/syndrome-ovaires-polykystiques/symptomes-diagnostic-evolution>
 142. Bai H, Ding H, Wang M. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Symptoms, Causes, and Treatment. Clin Exp Obstet Gynecol. IMR Press; 2024;51(5):126. DOI: 10.31083/j.ceog5105126
 143. Édition professionnelle du Manuel MSD. Édition professionnelle du Manuel MSD [En ligne]. Hirsutisme et hypertrichose - Troubles dermatologiques [cité le 4 avr 2025]. Disponible: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/troubles-des-cheveux-et-des-poils/hirsutisme-et-hypertrichose>
 144. Louvain Medical. [En ligne]. Dermatologie et endocrinologie | Louvain Médical [cité le 4 avr 2025]. Disponible: https://www.louvainmedical.be/fr/article/dermatologie-et-endocrinologie-0?utm_source=chatgpt.com
 145. Rodriguez Paris V, Bertoldo MJ. The Mechanism of Androgen Actions in PCOS Etiology. Med Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019;7(9):89. DOI: 10.3390/medsci7090089
 146. Alesi S, Forslund M, Melin J, Romualdi D, Peña A, Tay CT, et al. Efficacy and safety of anti-androgens in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. eClinicalMedicine. Elsevier; 2023;63. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102162
 147. Ruan X, Kubba ,A., Aguilar ,A., and Mueck AO. Use of cyproterone acetate/ethinylestradiol in polycystic ovary syndrome: rationale and practical aspects. Eur J Contracept Reprod Health Care. Taylor & Francis; 2017;22(3):183-90. DOI: 10.1080/13625187.2017.1317735
 148. Bachelot PA, Catteau-Jonard PS, Chabbert-Buffet PN, Chevalier PN, Christin-Maître PS, Delemer PB, et al. Nouvelles recommandations pour le traitement des hyperandrogénies. 2020; Disponible: https://www.cgmse.org/pdf-articles/nouvelles-recommandations-pour-le-traitement-des-hyperandrogenies_1589879982.pdf
 149. Bitzer J, Römer ,T., and Lopes da Silva Filho A. The use of cyproterone acetate/ethinyl estradiol in hyperandrogenic skin symptoms – a review. Eur J Contracept Reprod Health Care. Taylor & Francis; 2017;22(3):172-82. DOI: 10.1080/13625187.2017.1317339

150. Lefoulon N, Begon E, Perrissin-Fabert M, Grouthier V, Hocke C, Bernard V. Contraception œstroprogestative et spironolactone dans l'hirsutisme: efficacité et impact sur la qualité de vie. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2022;50(9):591-9. DOI: 10.1016/j.gofs.2022.06.001
151. Broux E, Dewailly D, Catteau-Jonard S. La spironolactone en relais de l'acétate de cyprotérone dans l'hyperandrogénie féminine. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2020;48(2):181-6. DOI: 10.1016/j.gofs.2020.01.001
152. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1233-57. DOI: 10.1210/jc.2018-00241
153. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;37:98-118. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003
154. Yasmeen Jabeen Bhat. [En ligne]. 20 avr 2020. Laser Treatment in Hirsutism: An Update - PMC [cité le 17 avr 2025]. Disponible: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7190465/>
155. VIDAL. VIDAL [En ligne]. 20 juin 2024. VANIQA 11,5 % crème [cité le 17 avr 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/vaniqua-11-5-creme-66163.html>
156. Almuwallad SS, Alzahrani DA, Aburayan WS, Alfahad AJ, Alsulami KA, Aodah AH, et al. Eflornithine Hydrochloride-Loaded Electrospun Nanofibers as a Potential Face Mask for Hirsutism Application. *Pharmaceutics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023;15(9):2343. DOI: 10.3390/pharmaceutics15092343
157. Shen Y, Zhu ,Yuqi, Zhang ,Li, Sun ,Jiayi, Xie ,Bo, Zhang ,Hongyan, et al. New Target for Minoxidil in the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Drug Des Devel Ther*. Dove Medical Press; 2023;17:2537-47. DOI: 10.2147/DDDT.S427612
158. Enrico Carmina. [En ligne]. 20 févr 2019. Chute de cheveux et excès d'androgènes chez la femme : rapport du Comité multidisciplinaire sur l'excès d'androgènes et le SOPK | *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* | Oxford Academic [cité le 17 avr 2025]. Disponible: <https://academic.oup.com/jcem/article/104/7/2875/5342938>
159. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé [En ligne]. Acné : quand et comment la traiter ? [cité le 22 avr 2025]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2574402/fr/acne-quand-et-comment-la-traiter
160. Société Française de. [En ligne]. 23 sept 2024. Recommandations de prise en charge de l'acné [cité le 22 avr 2025]. Disponible: <https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-acn%C3%A9/#BB>
161. VIDAL. VIDAL [En ligne]. 28 oct 2024. Les traitements locaux de l'acné [cité le 22 avr 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/acne/medicaments-locaux.html>
162. Carmina E, Dreno B, Lucky WA, Agak WG, Dokras A, Kim JJ, et al. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Endocr Soc*. 2022;6(3):bvac003. DOI: 10.1210/jendso/bvac003
163. VIDAL. Evalandgo [En ligne]. Bien utiliser les cyclines [cité le 22 avr 2025]. Disponible: <https://app.questionnaireweb.com/f/259782/4q1B2obyPwjGd5fNqcxAL?o=4d306982b025d8>

164. Dason ES, Koshkina O, Chan C, Sobel M. Diagnostic et prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2024;196(13):E449-59. DOI: 10.1503/cmaj.231251-f
165. Apollo Hospitals. [En ligne]. SOPK (syndrome des ovaires polykystiques) – symptômes, causes, traitement et plus [cité le 22 avr 2025]. Disponible: https://www.apollohospitals.com/fr/diseases-and-conditions/polycystic-ovary-syndrome-pcos?utm_source=chatgpt.com
166. Clinique M. Ma Clinique : L'information médicale par des professionnels de la santé [En ligne]. 21 janv 2025. Comment les interventions basées sur le mode de vie aident à gérer le SOPK [cité le 22 avr 2025]. Disponible: <https://ma-clinique.fr/comment-les-interventions-basees-sur-le-mode-de-vie-aident-a-gerer-le-sopk>
167. Saleem F, Rizvi SW. New Therapeutic Approaches in Obesity and Metabolic Syndrome Associated with Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus*. 2017; DOI: 10.7759/cureus.1844
168. The Clinical Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and The Treatment Options. [En ligne]. *European Journal of Biology and Medical Science Research (EJBMSR)* 2023 [cité le 7 avr 2025].
169. Chen W, Pang Y. Metabolic Syndrome and PCOS: Pathogenesis and the Role of Metabolites. *Metabolites*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021;11(12):869. DOI: 10.3390/metabo11120869
170. Rashid R, Mir SA, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A, et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022;61(1):40-50. DOI: 10.1016/j.tjog.2021.11.009
171. Szczesnowicz A, Szeliga A, Niwczyk O, Bala G, Meczekalski B. Do GLP-1 Analogs Have a Place in the Treatment of PCOS? New Insights and Promising Therapies. *J Clin Med*. 2023;12(18):5915. DOI: 10.3390/jcm12185915
172. AMELI. [En ligne]. Le traitement du syndrome des ovaires polykystiques [cité le 22 avr 2025]. Disponible: <https://www.ameli.fr/loir-et-cher/assure/sante/themes/syndrome-ovaires-polykystiques/traitement>
173. Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics*. Faculdade de Medicina / USP; 2018;70:765-9. DOI: [https://doi.org/10.6061/clinics/2018\(11\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2018(11)09)
174. Merviel P, Bouée S, Ménard M, Le Martelot M-T, Roche S, Lelièvre C, et al. Quelles stimulations pour quelles femmes : le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Gynécologie Obstétrique Fertilité Sénologie*. 2017;45(11):623-31. DOI: 10.1016/j.gofs.2017.10.001
175. Coudert P, Daulhac-Terrail L. Thérapeutiques associées à la prise en charge de l'infertilité. *Actual Pharm*. 2017;56(570):23-8. DOI: 10.1016/j.actpha.2017.09.006
176. Smithson DS, Vause TDR, Cheung AP. Déclenchement de l'ovulation en présence d'un syndrome des ovaires polykystiques. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(7):988-98. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.05.013
177. Sellami I, Cédric-Durnerin I, Jacquesson L, Sonigo C. Comment éviter les réponses inappropriées à la stimulation ovarienne chez les femmes avec syndrome des ovaires polykystiques ? *Médecine Reprod*. JLE Editions; 2021;23(3):199-212. DOI: 10.1684/mte.2021.0851
178. Robin G, Dewailly D. La stimulation monofolliculaire chez les femmes avec syndrome des ovaires polymicrokystiques. *Médecine Reprod*. 2017;19(3):197-205. DOI: 10.1684/mte.2017.0668

179. Franik S, Le Q-K, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;2022(9):CD010287. DOI: 10.1002/14651858.CD010287.pub4
180. Yang A-M, Cui N, Sun Y-F, Hao G-M. Letrozole for Female Infertility. *Front Endocrinol. Frontiers*; 2021;12. DOI: 10.3389/fendo.2021.676133
181. Tsiami AP, Goulis DG, Sotiriadis AI, Kolibianakis EM. Higher ovulation rate with letrozole as compared with clomiphene citrate in infertile women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hormones*. 2021;20(3):449-61. DOI: 10.1007/s42000-021-00289-z
182. Liu Z, Geng Y, Huang Y, Hu R, Li F, Song Y, et al. Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2023;141(3):523. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005070
183. Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, Mol BWJ, Brown J, Crawford TJ, et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome - Bordewijk, EM - 2020 | *Cochrane Library*. [cité le 17 avr 2025]; Disponible: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001122.pub5/full>
184. Seow K-M, Chang Y-W, Chen K-H, Juan C-C, Huang C-Y, Lin L-T, et al. Molecular Mechanisms of Laparoscopic Ovarian Drilling and Its Therapeutic Effects in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2020;21(21):8147. DOI: 10.3390/ijms21218147
185. inviTRA [En ligne]. Drilling ovarien pour perforer l'ovaire [cité le 17 avr 2025]. Disponible: <https://www.invitra.fr/traitement-du-syndrome-des-ovaires-polykystiques/drilling-ovarien/>
186. AMELI. [En ligne]. Prise en charge de l'assistance médicale à la procréation (AMP) [cité le 25 avr 2025]. Disponible: <https://www.ameli.fr/loir-et-cher/assure/remboursements/rembourse/assistance-medecale-la-procreation-amp/prise-en-charge-de-l-assistance-medecale-la-procreation-amp>
187. Thackray VG. Sex, Microbes, and Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol Metab. Elsevier*; 2019;30(1):54-65. DOI: 10.1016/j.tem.2018.11.001
188. Wang L, Zhou J, Gober H-J, Leung WT, Huang Z, Pan X, et al. Alterations in the intestinal microbiome associated with PCOS affect the clinical phenotype. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110958. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110958
189. Liu R, Zhang C, Shi Y, Zhang F, Li L, Wang X, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota Associated with Clinical Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. *Front Microbiol. Frontiers*; 2017;8. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00324
190. Senthilkumar H, Arumugam M. Gut microbiota: a hidden player in polycystic ovary syndrome. *J Transl Med*. 2025;23(1):443. DOI: 10.1186/s12967-025-06315-7
191. Harada M. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. *Reprod Med Biol*. 2022;21(1):e12487. DOI: 10.1002/rmb2.12487
192. Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, Pawelczyk L, Duleba AJ, Kelley ST, et al. Gut Microbial Diversity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Correlates With Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1502-11. DOI: 10.1210/jc.2017-02153
193. Gu Y, Zhou G, Zhou F, Li Y, Wu Q, He H, et al. Gut and Vaginal Microbiomes in PCOS: Implications for Women's Health. *Front Endocrinol. Frontiers*; 2022;13. DOI: 10.3389/fendo.2022.808508

194. Tu Y, Zheng G, Ding G, Wu Y, Xi J, Ge Y, et al. Comparative Analysis of Lower Genital Tract Microbiome Between PCOS and Healthy Women. *Front Physiol. Frontiers*; 2020;11. DOI: 10.3389/fphys.2020.01108
195. Kaushik Suruj, Satapathy Trilochan, Roy Amit, Gupta Pushpa Prasad, Purabiya Prerna. Endocannabinoid activation and polycystic ovary syndrom : A systematic review. 2020;13:452.
196. Wiciński M, Fajkiel-Madajczyk A, Kurant Z, Gryczka K, Kurant D, Szambelan M, et al. The Use of Cannabidiol in Metabolic Syndrome—An Opportunity to Improve the Patient's Health or Much Ado about Nothing? *J Clin Med. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2023;12(14):4620. DOI: 10.3390/jcm12144620
197. Fearby N, Penman S, Thanos P. Effects of Δ9-Tetrahydrocannabinol (THC) on Obesity at Different Stages of Life: A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2022;19(6):3174. DOI: 10.3390/ijerph19063174
198. Francesca Rossi. [En ligne]. 9 oct 2018. Role of Cannabinoids in Obesity [cité le 29 avr 2025]. Disponible: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/9/2690>
199. Meah F, Lundholm M, Emanuele N, Amjed H, Poku C, Agrawal L, et al. The effects of cannabis and cannabinoids on the endocrine system. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):401-20. DOI: 10.1007/s11154-021-09682-w
200. Przybycień P, Gąsior-Perczak D, Placha W. Cannabinoids and PPAR Ligands: The Future in Treatment of Polycystic Ovary Syndrome Women with Obesity and Reduced Fertility. *Cells. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2022;11(16):2569. DOI: 10.3390/cells11162569
201. Psilopatis I, Vrettou K, Nousiopolou E, Palamaris K, Theocharis S. The Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Med. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2023;12(8):2912. DOI: 10.3390/jcm12082912
202. Shi Y, Zou Y, Shen Z, Xiong Y, Zhang W, Liu C, et al. Trace Elements, PPARs, and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2020;21(7):2612. DOI: 10.3390/ijms21072612
203. Liang AL, Gingher EL, Coleman JS. Medical Cannabis for Gynecologic Pain Conditions: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2022;139(2):287. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004656
204. He M, Xu R, Liu M, Zhang Y, Yi F, Wei Y, et al. Use of dexamethasone and a 5-HT₃ receptor antagonist with or without aprepitant to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting among patients with lung cancer who are treated with platinum-based chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med. AME Publishing Company*; 2021;10(4):4308319-4304319. DOI: 10.21037/apm-20-2290
205. Toni Leigh Mortimer. [En ligne]. 5 févr 2019. Cannabinoïdes : les hauts et les bas des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie : *Future Oncology* : Vol 15, n° 9 [cité le 7 oct 2025]. Disponible: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2217/fon-2018-0530>
206. Fehniger J, Brodsky AL, Kim A, Pothuri B. Medical marijuana utilization in gynecologic cancer patients. *Gynecol Oncol Rep*. 2021;37:100820. DOI: 10.1016/j.gore.2021.100820
207. Louis-Gray K, Tupal S, Premkumar LS. TRPV1: A Common Denominator Mediating Antinociceptive and Antiemetic Effects of Cannabinoids. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2022;23(17):10016. DOI: 10.3390/ijms231710016
208. Skelley JW, Deas CM, Curren Z, Ennis J. Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders. *J Am Pharm Assoc*. 2020;60(1):253-61. DOI: 10.1016/j.japh.2019.11.008

209. Marano G, Mazza M. Impact of gynecological cancers on women's mental health. *World J Psychiatry*. 2024;14(9):1294-300. DOI: 10.5498/wjp.v14.i9.1294
210. Mashabela MD, Kappo AP. Anti-Cancer and Anti-Proliferative Potential of Cannabidiol: A Cellular and Molecular Perspective. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):5659. DOI: 10.3390/ijms25115659
211. Wang F, Multhoff G. Repurposing Cannabidiol as a Potential Drug Candidate for Anti-Tumor Therapies. *Biomolecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021;11(4):582. DOI: 10.3390/biom11040582
212. Ayakannu T, Taylor AH, Konje JC. Expression of the putative cannabinoid receptor GPR55 is increased in endometrial carcinoma. *Histochem Cell Biol*. 2021;156(5):449-60. DOI: 10.1007/s00418-021-02018-4
213. Marinelli O, Morelli MB, Annibali D, Aguzzi C, Zeppa L, Tuyaerts S, et al. The Effects of Cannabidiol and Prognostic Role of TRPV2 in Human Endometrial Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5409. DOI: 10.3390/ijms21155409
214. Fonseca BM, Correia-da-Silva G, Teixeira NA. Cannabinoid-induced cell death in endometrial cancer cells: involvement of TRPV1 receptors in apoptosis. *J Physiol Biochem*. 2018;74(2):261-72. DOI: 10.1007/s13105-018-0611-7
215. Melo ESA, Asevedo EA, Duarte-Almeida JM, Nurkolis F, Syahputra RA, Park MN, et al. Mechanisms of Cell Death Induced by Cannabidiol Against Tumor Cells: A Review of Preclinical Studies. *Plants*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2025;14(4):585. DOI: 10.3390/plants14040585
216. Łatkiewicz T, Rasoul-Pelińska K, Kułak K, Tarkowski R, Kułak A, Puzio I. Gynecological Cancer Oncobiome Systematic Review. *Cancers*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2025;17(19):3227. DOI: 10.3390/cancers17193227
217. Alhamlan FS, Albadawi IA, Al-Qahtani AA, Awartani KA, Obeid DA, Tulbah AM. Cervicovaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecological cancers and their roles in therapeutic intervention. *Front Microbiol*. Frontiers; 2024;15. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1489942
218. Cao D, Lin Y, Lin C, Xu M, Wang J, Zeng Z, et al. Cannabidiol Inhibits Epithelial Ovarian Cancer: Role of Gut Microbiome. *J Nat Prod*. American Chemical Society; 2024;87(6):1501-12. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.3c00782
219. Ju S, Kang ZY, Yang LY, Xia YJ, Guo YM, Li S, et al. Gut microbiota and ovarian diseases: a new therapeutic perspective. *J Ovarian Res*. 2025;18(1):105. DOI: 10.1186/s13048-025-01684-5
220. Mancilla V, Jimenez NR, Bishop NS, Flores M, Herbst-Kralovetz MM. The Vaginal Microbiota, Human Papillomavirus Infection, and Cervical Carcinogenesis: A Systematic Review in the Latina Population. *J Epidemiol Glob Health*. 2024;14(2):480-97. DOI: 10.1007/s44197-024-00201-z
221. Sobstyl M, Brecht P, Sobstyl A, Mertowska P, Grywalska E. The Role of Microbiota in the Immunopathogenesis of Endometrial Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5756. DOI: 10.3390/ijms23105756
222. Sionov RV, Korem M, Polacheck I, Steinberg D. Cannabidiol (CBD) Acts as an Antioxidant on *Gardnerella vaginalis*, Resulting in Reduced Metabolic Activity, Loss of Survivability, and Elimination of Biofilms. *Antibiotics*. publisher; 2025;14(2). DOI: 10.3390/antibiotics14020136

223. 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*. 2025;17(3):489. DOI: 10.3390/nu17030489
224. Millar SA, Maguire RF, Yates AS, O'Sullivan SE. Towards Better Delivery of Cannabidiol (CBD). *Pharmaceuticals*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2020;13(9):219. DOI: 10.3390/ph13090219
225. Mariana Lacerda. MDPI [En ligne]. 12 févr 2025. Pharmacokinetics of Non-Psychotropic Phytocannabinoids [cité le 17 juin 2025]. Disponible: <https://www.mdpi.com/1999-4923/17/2/236>
226. Hosseini A, McLachlan AJ, Lickliter JD. A phase I trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of cannabidiol administered as single-dose oil solution and single and multiple doses of a sublingual wafer in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(4):2070-7. DOI: 10.1111/bcp.14617
227. Manuels MSD pour le grand public. Manuels MSD pour le grand public [En ligne]. mars 2024. Cannabidiol (CBD) [cité le 17 juin 2025]. Disponible: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/sujets-particuliers/compléments-alimentaires-et-vitamines/cannabidiol-cbd>
228. Johnson DA, Funnell MP, Heaney LM, Cable TG, Wheeler PC, Bailey SJ, et al. Cannabidiol Oil Ingested as Sublingual Drops or Within Gelatin Capsules Shows Similar Pharmacokinetic Profiles in Healthy Males. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2024;9(5):e1423-32. DOI: 10.1089/can.2023.0117
229. Silmore LH, Willmer AR, Capparelli EV, Rosania GR. Food Effects on the Formulation, Dosing, and Administration of Cannabidiol (CBD) in Humans: A Systematic Review of Clinical Studies. *Pharmacotherapy*. 2021;41(4):405-20. DOI: 10.1002/phar.2512
230. Jacques Buxeraud, Sébastien Faure. Le cannabidiol (Epidyolex®), un antiépileptique. *Actual Pharm*. Elsevier Masson; 2023;62(627):12-3. DOI: 10.1016/j.actpha.2023.03.038
231. VIDAL. [En ligne]. Epidyolex 100 mg/ml sol buvable [cité le 8 sept 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/epidyolex-100-mg-ml-sol-buv-205318.html>
232. ANSM. ANSM [En ligne]. 26 mars 2021. Cannabis à usage médical [cité le 8 sept 2025]. Disponible: https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/les-medicaments-et-fournisseurs-de-lexperimentation?utm_source=chatgpt.com
233. REMEDEUS. Nos Huiles CBD riches en CBD. [En ligne]. [cité le 17 juin 2025].
234. Boiron. [En ligne]. CBD by Boiron® : tous les bienfaits du CBD [cité le 20 juin 2025]. Disponible: <https://www.boiron.fr/nos-produits/cbd-by-boiron>
235. Granions. [En ligne]. CBD [cité le 20 juin 2025]. Disponible: <https://www.granions.fr/ingredients/actifs/cbd.html>
236. Stilla Laboratoire. [En ligne]. Les huiles CBD [cité le 20 juin 2025]. Disponible: <https://www.stilla-laboratoire.com/les-huiles-cbd-cbg-cbn/>
237. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Front Pharmacol*. *Frontiers*; 2018;9. DOI: 10.3389/fphar.2018.01365
238. Corroon J, Phillips JA. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. *Cannabis Cannabinoid Res*. Mary Ann Liebert, Inc., publishers; 2018;3(1):152-61. DOI: 10.1089/can.2018.0006
239. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. [En ligne]. 2019. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity [cité le 26 juin 2025]. Disponible: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cn/2019/00000017/00000010/art00008>

240. Perucca E, Bialer M. Critical Aspects Affecting Cannabidiol Oral Bioavailability and Metabolic Elimination, and Related Clinical Implications. *CNS Drugs*. 2020;34(8):795-800. DOI: 10.1007/s40263-020-00741-5
241. Millar SA, Maguire RF, Yates AS, O'Sullivan SE. Towards Better Delivery of Cannabidiol (CBD). *Pharmaceuticals*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2020;13(9):219. DOI: 10.3390/ph13090219
242. Bagde A, Messiha M, Singh M. Development and Characterization of Cannabidiol Gummy Using 3D Printing. *Gels*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2025;11(3):189. DOI: 10.3390/gels11030189
243. Stilla Laboratoire. Les gummies CBD. [En ligne]. [cité le 24 juin 2025].
244. Arkopharma. [En ligne]. Arkorelax® CBD Flexi-Doses [cité le 24 juin 2025]. Disponible: <https://fr.arkopharma.com/products/arkorelax-cbd-flexi-doses>
245. Granions. [En ligne]. Comprimés CBD Apaisant [cité le 26 juin 2025]. Disponible: <https://www.granions.fr/comprimes-cbd-apaisant.html>
246. Granions. [En ligne]. Comprimés CBD Anti-stress [cité le 26 juin 2025]. Disponible: <https://www.granions.fr/comprimes-cbd-anti-stress.html>
247. Granions. [En ligne]. Comprimés CBD Sommeil [cité le 26 juin 2025]. Disponible: <https://www.granions.fr/comprimes-cbd-sommeil.html>
248. La Ferme Medicale. [En ligne]. Gélules de CBD [cité le 26 juin 2025]. Disponible: <https://lafermemedicale.com/collections/gelules-de-cbd>
249. Bastos F, Tabanez A, Aquino M, Nunes A, Simões S. Oromucosal spray products – Viscosity impact on spray performance evaluation. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2024;94:105480. DOI: 10.1016/j.jddst.2024.105480
250. VIDAL. [En ligne]. Cannabis thérapeutique : publication du décret autorisant l'expérimentation sur la mise à disposition dans 5 indications [cité le 12 sept 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/actualites/25970-cannabis-therapeutique-publication-du-decret-autorisant-l-experimentation-sur-la-mise-a-disposition-dans-5-indications.html>
251. Giacoppo S, Galuppo M, Pollastro F, Grassi G, Bramanti P, Mazzon E. A new formulation of cannabidiol in cream shows therapeutic effects in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *DARU J Pharm Sci*. 2015;23(1):48. DOI: 10.1186/s40199-015-0131-8
252. Eskander J, Spall J, Spall A, Shah R, Kaye A. Cannabidiol (CBD) as a treatment of acute and chronic back pain: A case series and literature review. *J Opioid Manag*. 2020;16:215-8. DOI: 10.5055/jom.2020.0570
253. Mazzetti LMAR do NAVCA. Utilisation des composés cannabinoïdes dans le traitement de la douleur chronique : une revue de la littérature intégrative – Revue scientifique. [En ligne]. 2025 [cité le 3 juill 2025].
254. Granions. [En ligne]. Gel-Crème Confort CBD [cité le 3 juill 2025]. Disponible: <https://www.granions.fr/gel-creme-confort-cbd.html>
255. Granions. [En ligne]. Roll-On CBD Apaisant [cité le 3 juill 2025]. Disponible: <https://www.granions.fr/roll-on-cbd-rouge.html>
256. Granions. [En ligne]. Roll-On CBD Zen [cité le 3 juill 2025]. Disponible: <https://www.granions.fr/roll-on-cbd.html>
257. Boiron. [En ligne]. Gel-crème CBD [cité le 4 juill 2025]. Disponible: <https://www.boiron.fr/nos-produits/cbd-by-boiron/cbd-gamme-confort>
258. Boiron. [En ligne]. Gel roll-on CBD [cité le 4 juill 2025]. Disponible: <https://www.boiron.fr/nos-produits/cbd-by-boiron/cbd-gamme-confort>

259. Almog S, Aharon-Peretz J, Vulfsons S, Ogintz M, Abalia H, Lupo T, et al. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Pain Lond Engl*. 2020;24(8):1505-16. DOI: 10.1002/ejp.1605
260. Lanz C, Mattsson J, Soydaner U, Brenneisen R. Medicinal Cannabis: In Vitro Validation of Vaporizers for the Smoke-Free Inhalation of Cannabis. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0147286. DOI: 10.1371/journal.pone.0147286
261. ANSM. ANSM [En ligne]. Dossier thématique - Mise en place de l'expérimentation du cann [cité le 16 sept 2025]. Disponible: https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/mise-en-place-de-lexperimentation-du-cannabis-medical?utm_source=chatgpt.com
262. Service Public. [En ligne]. 24 mars 2025. Une nouvelle étape vers l'accès au cannabis thérapeutique [cité le 16 sept 2025]. Disponible: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A16479>
263. Dahlgren MK, Smith RT, Kosereisoglu D, Sagar KA, Lambros AM, El-Abboud C, et al. A survey-based, quasi-experimental study assessing a high-cannabidiol suppository for menstrual-related pain and discomfort. *Npj Womens Health*. Nature Publishing Group; 2024;2(1):29. DOI: 10.1038/s44294-024-00032-0
264. Yang EC, Koenig NA, Gong M, Brotto LA, Barr AM, Lee T, et al. Cannabis use preferences in women with myofascial pelvic pain: A cross-sectional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2023;18:100192. DOI: 10.1016/j.eurox.2023.100192
265. Milanova V, Mihaylova K, Lazarova I, Georgieva T, Baxter H, Dobрева D. Efficacy and usability of a cannabidiol-infused tampon for the relief of primary dysmenorrhea. *J Endometr Uterine Disord*. 2024;5:100057. DOI: 10.1016/j.jeud.2023.100057

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Duygu Aylin Arslan

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 : **21700578**

N° Thèse : **36**

Nom et Prénom : **ARSLAN Duygu Aylin**

Sujet : ... **Intérêt du cannabis thérapeutique dans certaines pathologies**
..... **gynécologiques**
.....

Tours, le : **11/06/2026**

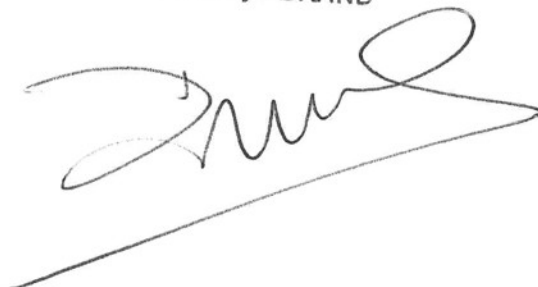
Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant	Duygu Aylin ARSLAN	N°36
TITRE DE LA THÈSE		
Intérêt du cannabis thérapeutique dans certaines pathologies gynécologiques		
RÉSUMÉ DE LA THÈSE		
Les pathologies gynécologiques telles que l'endométriose, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou encore certains cancers gynécologiques peuvent être à l'origine de douleurs chroniques, de troubles métaboliques ou d'une altération importante de la qualité de vie. Malgré l'existence de nombreuses stratégies thérapeutiques, leur prise en charge reste parfois insuffisante et conduit à s'intéresser à de nouvelles approches. Parmi celles-ci, le cannabis thérapeutique suscite un intérêt croissant en raison des propriétés pharmacologiques de certains de ses constituants, notamment le cannabidiol (CBD). De nombreuses études explorent aujourd'hui le rôle potentiel du système endocannabinoïde dans différents processus physiopathologiques impliqués dans ces pathologies, telles que des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires, anxiolytiques et neuromodulatrices. Cette thèse explore ces différents aspects afin d'éclairer le pharmacien quant aux potentiels du CBD, notamment dans la prise en charge de la douleur, de l'inflammation ou de certains symptômes associés.		
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY		
Cannabis ; Cannabidiol ; Gynécologie ; SOPK ; Endométriose ; Cancers ; Endocannabinoïdes ; Traitement ; Inflammation ; Analgésique		
JURY		
PRÉSIDENT : Mme MAVEL Sylvie , <i>Maîtresse de conférences, Faculté de Pharmacie - Tours</i>		
MEMBRES :		
Mme DENECE Constance , <i>pharmacienne chargée Assurance Qualité, ABC Transfer - Tours</i>		
M. MABROUQUE Alexandre , <i>pharmacien adjoint - Tours</i>		
Mme MAATAOUI Fadoua , <i>pharmacienne titulaire - Blois</i>		
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Mardi 02 Juin 2026 à la Faculté de Pharmacie de Tours		