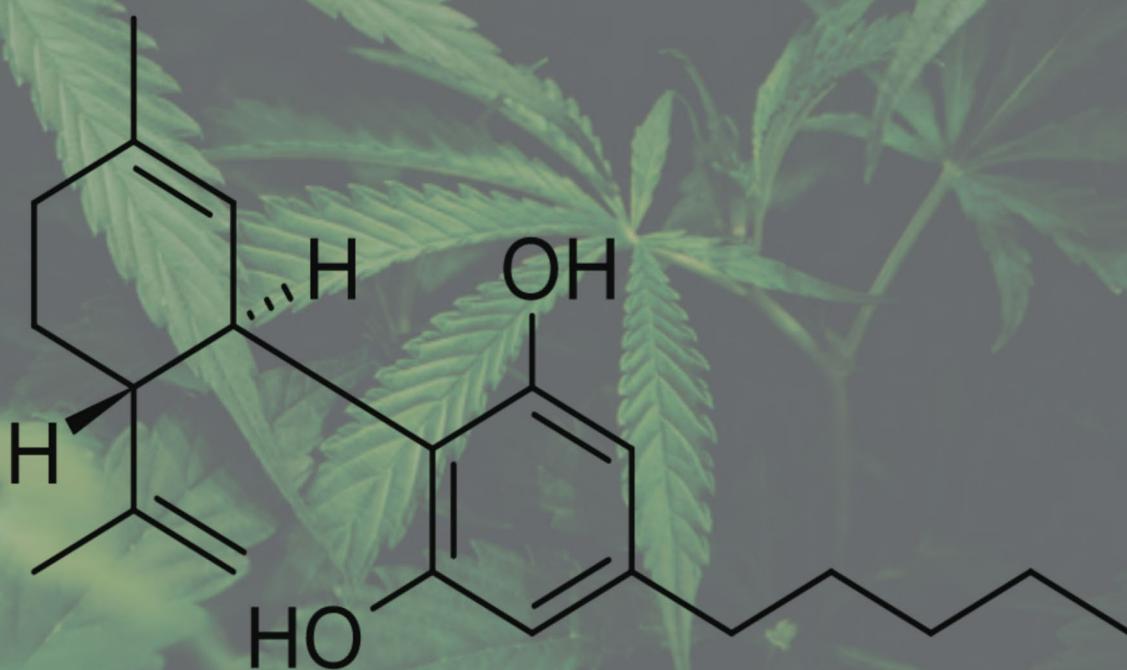


RAPPORT SUR LE CBD



*Dr. José Carlos Bouso
Directeur scientifique, ICEERS*







CBD RAPPORT

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	4
1. La plante de cannabis	6
2. Qu'est-ce que le CBD et qu'est-ce qui explique l'engouement actuel?	8
3. Quel est son potentiel médical et d'où viennent les preuves?	10
4. Et chez les humains?	13
5. Est-ce légal?	14
6. Comment l'utiliser?	15
7. Les produits vendus ici sont-ils fiables?	16
8. Y a-t-il des risques? Quels sont-ils? Qu'en est-il des interactions avec d'autres médicaments?	17
9. Et chez les populations vulnérables : les enfants, les aînés et les femmes enceintes?	20
10. Liste des sources d'information : bibliographie, livres, centres médicaux, sociétés scientifiques et cliniques, fondations, etc.	23

INTRODUCTION

CBD

Peu de temps après les premiers signes de vie sur terre, les plantes font leur apparition, il s'agit de la première manifestation d'une vie complexe sur notre planète. Les bactéries sont les premiers organismes vivants à apparaître il y a environ 3,5 milliards d'années, soit un milliard d'années après la formation de la Terre. Les bactéries, la forme de vie la plus abondante sur notre planète, sont des êtres unicellulaires, sans noyau. Environ 1,5 milliard d'années après l'apparition de la première forme de vie, c'est-à-dire il y a environ 2 milliards d'années, les premiers organismes capables de protéger leur information génétique (appelée ADN) apparaissent dans un noyau séparé du reste des composants d'une cellule. L'isolement du noyau à l'intérieur de la cellule a facilité la recombinaison dans le processus de réplication de façon à produire de la nouveauté ainsi qu'une diversité biologique dont nous ne connaissons qu'une infime partie aujourd'hui. Selon les estimations les plus optimistes, plus de 80 % des espèces qui existent sont encore inconnues et, plus étonnant encore, plus de 99 % des espèces qui ont existé sont déjà disparues. D'autre part, l'urgence climatique dans laquelle nous sommes actuellement plongés est en voie d'exterminer des espèces dont nous ne connaissons jamais l'existence.

« Certaines cellules eucaryotes [...] contenaient déjà des substances cannabinoïdes, plus précisément un acide aminé appelé FAAH (ou hydrolase des amides d'acides gras). »

Les premières cellules sans noyau sont dites procaryotes, et celles qui en possèdent, eucaryotes. Grâce aux processus de recombinaison, les cellules eucaryotes ont donné naissance aux plantes, qui seraient apparues environ 500 millions d'années après la première cellule eucaryote, puis des millions d'années plus tard, une foule d'animaux ont suivi. Cette digression biohistorique est pertinente à notre sujet, le cannabidiol (ou CBD, son abréviation chimique), car certaines cellules eucaryotes qui ont ensuite donné naissance à différentes lignées végétales et à toute la lignée animale — précisément grâce au mécanisme de réplication susmentionné — contenaient déjà des substances cannabinoïdes, plus précisément un acide aminé appelé FAAH (ou hydrolase des amides d'acides gras). Chez les végétaux, le FAAH s'est développé de manière spécifique dans une plante spécifique appelée *Cannabis sativa*, donnant lieu à la génération de composés

appelés cannabinoïdes. Fait intéressant, du moins à ce jour, de toutes les plantes qui ont été étudiées, ce type de composé n'a été trouvé que dans la plante de cannabis. Paradoxalement, il est présent chez tous les animaux qui ont été étudiés, à l'exception de certains insectes.

« Puisque tous les animaux possèdent des composés cannabinoïdes dans leur organisme, ils doivent certainement jouer un rôle crucial dans la survie. Si ce n'était pas le cas, ils n'auraient pas été maintenus, conservés et transmis au cours des millions d'années que la nature a consacrés pour générer la quantité et la diversité d'animaux vivants dont nous connaissons l'existence. »

Puisque tous les animaux possèdent des composés cannabinoïdes dans leur organisme, ils doivent certainement jouer un rôle crucial dans la survie. Si ce n'était pas le cas, ils n'auraient pas été maintenus, conservés et transmis au cours des millions d'années que la nature a consacrés pour générer la quantité et la diversité d'animaux vivants dont nous connaissons l'existence. Les scientifiques commencent tout juste à saisir l'implication de ce phénomène. Mais, sans aucun doute, l'une de ces implications, et certainement la plus importante, est la suivante : si ces composés cannabinoïdes jouent un rôle si déterminant dans la survie des organismes animaux, ils peuvent être modulés au moyen des composés similaires présents dans la plante de cannabis pour traiter une foule de maladies. Parmi les centaines de composés présents dans la plante de cannabis, dont plus d'une centaine sont des cannabinoïdes exclusifs à cette plante, il y en a un qui attire particulièrement l'attention des scientifiques depuis quelques années, et ce, en raison de ses nombreuses applications médicales possibles. Il s'agit effectivement du cannabidiol (ou CBD). Le CBD, comme nous le verrons plus loin, est un composé sûr et efficace pour traiter nombre de maladies et conditions physiologiques chez les animaux, d'où l'énorme succès qu'il a connu ces dernières années en médecine humaine et vétérinaire.

JOSÉ CARLOS BOUSO
Directeur scientifique, ICEERS

LA PLANTE DE CANNABIS

Vous êtes-vous déjà demandé comment la médecine est née? Comme tous les processus humains, que la science perfectionne plus tard avec ses méthodologies sophistiquées, la médecine est née de l'observation. Plus précisément, l'observation du comportement animal. Tous les animaux utilisent les plantes de leurs écosystèmes non seulement pour soigner leurs maladies (ce qu'on appelle la « thérapie »), mais aussi pour les prévenir (ce qu'on appelle la « prophylaxie »). Ils le font principalement pour traiter les maladies parasitaires, qui sont les plus courantes dans le règne animal, y compris l'humain, mais pas seulement. Les plantes génèrent d'innombrables produits que les animaux utilisent à la fois à des fins prophylactiques et thérapeutiques.

« Les exemples de la morphine, de la quinine ou de la cocaïne illustrent bien que la nature ne fait aucune distinction entre médicament, intoxicant et drogue. »

Les exemples sont innombrables dans le règne animal et il existe même une spécialité médicale, appelée zoopharmacognosie, qui étudie précisément ce phénomène.

Ces produits d'origine végétale si utiles aux animaux sont appelés « métabolites secondaires » et appartiennent aux familles chimiques connues sous le nom de sesquiterpènes, alcaloïdes et saponines. Les métabolites secondaires des plantes ne sont pas directement impliqués dans leur croissance, leur développement ou leur reproduction, mais leur fonction est de les protéger des prédateurs, mais aussi d'utiliser les animaux présents dans leurs écosystèmes pour favoriser la pollinisation et ainsi augmenter les chances de survie de leur espèce. Ces métabolites secondaires générés par les plantes n'ont pas non plus de valeur nutritionnelle pour les animaux, mais ils leur servent de médicaments et chez les humains, ils servent aussi de condiments, de pigments, d'arômes et de médicaments divers avec un potentiel à la fois médical, euphorisant et récréatif. Les exemples de la morphine, de la quinine ou de la cocaïne illustrent bien que la nature ne fait aucune distinction entre médicament, intoxicant et drogue. Que les métabolites secondaires des plantes constituent une source de médecine dans le monde naturel ne devrait pas nous surprendre. Comme nous l'avons expliqué dans l'introduction, les animaux et les plantes coexistent et coévoluent depuis des millions d'années. En fait, on estime qu'environ 20 % de toutes les plantes répertoriées ont des propriétés médicinales et qu'elles continuent aujourd'hui d'être la principale source alimentaire et thérapeutique dans le monde, même si cela ne semble pas le cas

2. QU'EST-CE QUE LE CBD ET QU'EST-CE QUI EXPLIQUE L'ENGOUEMENT ACTUEL?

Le CBD a été le premier cannabinoïde à être isolé de la plante de cannabis, pourtant le THC qui a été isolé plus tard, en 1964, a précédé sa renommée. Dans les années 1940, deux chercheurs indépendants ont isolé le CBD d'une plante de marijuana mexicaine et de charas indien (haschich), respectivement. Personne ne semblait intéressé par la découverte, et il a fallu près de vingt-cinq ans avant que sa structure chimique soit parfaitement caractérisée en 1963 dans le laboratoire du Dr Raphael Mechoulam de l'Université hébraïque de Jérusalem (Israël) à partir de haschich libanais. Puis une autre décennie s'est écoulée avant que la recherche pharmacologique et clinique commence. Les chercheurs s'intéressaient à l'effet psychotrope de la plante de cannabis, car celui-ci avait aussi des propriétés médicales. Le CBD, ne montrant aucun effet sur les animaux, n'a pas suscité l'intérêt des scientifiques. En fait, ses propriétés médicales ont été découvertes un peu par essais et erreurs. À cette époque, les recherches étaient menées avec des échantillons de haschich et de marijuana provenant du marché illicite qui variaient en composition et produisaient donc des effets différents sur les animaux, puisqu'ils provenaient de différents lots et présentaient différentes concentrations de cannabinoïdes. Une fois les structures chimiques du THC et du CBD caractérisées, les différences d'effets ont pu être attribuées à la variation des concentrations actuelles des deux composés.

Les scientifiques ont ensuite été étonnés de la façon dont le CBD contrecarrait et même se comportait de manière contraire au THC chez les animaux : il réduisait les crises dans les modèles d'épilepsie, les calmait dans les modèles anxieux et n'entraînait pas de troubles de la mémoire dans les tests d'apprentissage. La plupart des effets médicaux du CBD, étudiés aujourd'hui comme s'ils étaient une nouveauté, ont en fait déjà été découverts dans les années 1970 et 1980, notamment les effets mentionnés ci-dessus, ainsi que les effets anti-inflammatoires, antipsychotiques, analgésiques, antiémétiques et bien d'autres qui seront évoqués plus loin. Les raisons pour lesquelles tous ces travaux sont passés inaperçus donnent à réfléchir sur l'histoire de la science : 1) les travaux étaient menés sur des composés appartenant à une plante interdite et qui portaient dans son histoire récente les stigmates d'une drogue dangereuse, et 2) les chercheurs qui signaient les articles scientifiques, bien qu'ayant été publiés dans les revues les plus importantes du domaine, appartenaient à des universités israéliennes et brésiliennes (Dr Mechoulam, Dr Carlini, Dr Zuardi, etc.), dans un monde dominé par la science anglo-saxonne. La science du CBD aurait quelques décennies d'avance s'il n'avait pas fallu autant de temps pour que ces études pionnières soient reconnues à l'international. There are several reasons why CBD is finally positioning itself as one of the most interesting medicines for: 1) its versatility in treating a wide variety of conditions with different causes, 2) its very low toxicity, 3) its very high tolerability (its adverse effects, when they appear, are of a mild or moderate nature, never serious), 4) its reasonably simple clinical management in polymedicated patients, 5) its relatively easy production, and therefore, 6) its theoretically cheap and affordable accessibility for people who need it. This is not happening due to the lack of regulation, but it is something we will deal with in chapter 5.

Plusieurs raisons expliquent pourquoi le CBD se positionne finalement comme l'un des médicaments les plus intéressants : 1) sa polyvalence pour traiter une grande variété de pathologies de causes différentes, 2) sa toxicité extrêmement faible, 3) sa tolérance extrêmement élevée (les effets indésirables, lorsqu'ils apparaissent, sont légers ou modérés, jamais graves), 4) sa géralité clinique raisonnablement simple chez les personnes

TABLEAU 1

LE CBD EST-IL PSYCHOACTIF?

Oui, le CBD est psychoactif. Psychoactif signifie qu'il agit sur le cerveau et, conséquemment, un effet psychologique est ressenti. Les actions anxiolytiques, anticonvulsivantes et anti-inflammatoires du CBD sont dues précisément à son mécanisme d'action cérébral. Parfois, on dit que le CBD est psychoactif sans être psychotrope, comme c'est le cas du THC. C'est une bonne façon d'illustrer la différence, mais ce n'est pas tout à fait juste d'un point de vue scientifique. Le problème vient du fait que les concepts pharmacologiques sont continuellement confondus avec les concepts juridiques. Par exemple, la loi espagnole confond la psychoactivité avec la toxicité, et interdit ainsi le THC et les produits qui dépassent un certain pourcentage de THC, car ils sont psychoactifs. Mais psychoactivité n'est pas synonyme de toxicité. En pharmacologie, il existe une différence entre la dose active minimale et la dose toxique, et cette différence est appelée marge thérapeutique. La loi espagnole a supprimé la marge thérapeu-

polymédiquées, 5) sa production relativement facile, et, par conséquent, 6) son accessibilité théoriquement bon marché et abordable pour les personnes qui en ont besoin, ce qui ne se produit pas en raison de l'absence de réglementation, mais ce sujet sera abordé au chapitre 5.

Mais si ces raisons sont connues depuis des décennies, comme nous l'avons révélé plus haut, pourquoi les envisageons-nous maintenant? Comme dans d'autres avancées médicales, par un mélange de hasard, d'ingéniosité et de persévérance, pas seulement de la communauté scientifique, mais aussi de la société civile. Avant que des essais cliniques contrôlés avec le CBD ne soient réalisés de manière industrielle et alors que le commerce du cannabis, ainsi que ses utilisateurs, sont persécutés, l'humanité n'a jamais cessé d'utiliser le cannabis et les scientifiques n'ont jamais cessé de l'étudier, malgré toutes les difficultés qu'ils ont dû surmonter. Dans la plupart des disciplines scientifiques, il existe un écart entre ce que les scientifiques recherchent dans leurs laboratoires et ce qui atteint la société civile. Sauf lorsqu'il s'agit de médicaments très utiles qui sont interdits, comme c'est le cas avec le cannabis ou les hallucinogènes comme la psilocybine ou l'ayahuasca.

La circulation de l'information étant plus fluide, il existe désormais une masse critique de personnes sensibilisées aux avancées scientifiques. Avec la modernisation des sociétés, en effet, cet écart se rétrécit. Et dans le monde du cannabis, l'activisme est assez à l'affût des avancées scientifiques. Ce sont donc les mères et les familles des enfants atteints d'épilepsie sévère et incurable qui, de leur propre initiative, ont été les premières à fabriquer des huiles artisanales comme médicament pour leurs enfants. Ce n'est que lorsque la masse critique a augmenté que les sociétés pharmaceutiques y ont jeté un coup d'œil et ont commencé à développer leurs médicaments à base de CBD. En même temps, les études pionnières sont reprises et grâce aux rétroactions partagées entre le monde scientifique et la société civile — et l'apparition d'un nouvel agent non moins important, les entreprises — les connaissances scientifiques disponibles se vulgarisent, de nouvelles recherches sont lancées et le commerce du CBD connaît une explosion si extrême que l'information diffusée devient de la propagande, et non une médecine fondée sur des preuves. C'est pourquoi il est temps de redéfinir la place du CBD en tant que médicament thérapeutique.

tique de sa doctrine. De plus, toute psychoactivité n'est pas nécessairement toxique. Les médicaments psychiatriques sont psychoactifs et sont censés être bénéfiques, y compris les sédatifs-hypnotiques, qui sont la troisième drogue la plus utilisée par les Espagnols (après l'alcool et le tabac, et avant le cannabis). Qui plus est, le terme psychotrope n'est pas scientifique, mais juridique. Étymologiquement, il se définit par quelque chose « qui fait bouger l'esprit » (trope = mouvement). Quelque chose qui ne veut rien dire. Le terme psychotrope a été utilisé pour dresser une liste de drogues sous contrôle international. Sur cette liste figurent des composés tels que le THC, le LSD (diéthylamide de l'acide lysergique), la psilocybine ou le MDMA (ecstasy). Le problème avec cette liste est que les médicaments y figurent non pas en raison de leur possible toxicité, mais parce qu'ils sont consommés par la population sans avis médical. Ainsi, bien que

tous les produits psychotropes soient psychoactifs, l'inverse n'est pas vrai, donc tous ne sont pas interdits. Pour dresser la liste des psychotropes, aucun rapport technique n'a été réalisé dans la plupart des cas, alors dire que le CBD est psychoactif mais pas psychotrope est techniquement vrai : il est psychoactif mais non contrôlé. Mais cela n'illustre absolument rien par rapport à ses effets psychologiques. L'effet psychoactif qui inquiète le plus le législateur, et qui motive l'ajout de certaines substances psychoactives à la liste des psychotropes, est l'euphorie. Ainsi, les psychotropes commercialisés comme médicaments psychiatriques doivent passer des tests très stricts pour montrer qu'ils ne produisent pas d'euphorie et, en fait, la majorité n'en produit pas, contrairement à la plupart des psychotropes. C'est précisément pour cette raison qu'ils figurent dans la liste des psychotropes. Les experts en toxicomanie associent l'euphorie à un potentiel d'abus.

Par conséquent, les substances psychoactives qui produisent l'euphorie ont tendance à être contrôlées car elles présentent un potentiel d'abus. Nous savons maintenant que de nombreux psychotropes ont une utilité médicale, comme le MDMA dans le traitement du trouble de stress post-traumatique ou la psilocybine pour la dépression majeure. Ces substances ne tarderont pas à être commercialisées en tant que médicaments. L'étymologie du terme euphorie signifie « sentiment de bien-être ». Le cafoouflage est déjà énorme : ce qui produit le bien-être des personnes est contrôlé! Mais le CBD produit aussi un effet de bien-être, non? Quel fouillis! Laissons donc le soin au lecteur de démêler l'imbroglio et terminons cette explication en disant que le CBD ne produit pas d'euphorie (au sens où les psychotropes en produisent, quel qu'il soit) et ne présente donc pas un risque d'abus ou de dépendance.

QUEL EST SON POTENTIEL MÉDICAL ET D’OÙ VIENNENT LES PREUVES?

La communauté scientifique a commencé à prendre la médecine cannabinoïde au sérieux à mesure que le système endocannabinoïde (SEC) devenait mieux connu. Jusqu’aux années 1990, on ignorait comment le THC, le CBD et les autres cannabinoïdes découverts dans la plante grâce à la recherche produisaient leur effet. La découverte de la présence de cannabinoïdes dans notre corps — c’est-à-dire des composés chimiques dont la structure est identique aux composés uniques qui existent dans la plante de cannabis, et qu’on a nommés les endocannabinoïdes — a révolutionné la médecine.



Il y a tout un complexe de mécanismes chimiques dans notre corps responsables de produire des cannabinoïdes qui se lient à des récepteurs spécifiques, appelés récepteurs cannabinoïdes, et qui forment un système complexe de signalisation cellulaire principalement responsable de la régulation de l’homéostasie (l’équilibre physiologique) du corps. Et ce SEC a été trouvé dans toutes les espèces animales qui ont été étudiées, sauf, comme nous l’avons mentionné, chez certains insectes. Les composés cannabinoïdes interagissent également avec d’autres récepteurs auxquels aucune autre substance endogène connue ne se lie, mais aussi avec des récepteurs appartenant à d’autres systèmes de signalisation chimique (voir le Tableau 2 pour les récepteurs connus auxquels le CBD se lie). Les raisons qui expliquent l’action thérapeutique de ces composés commencent tout juste à être comprises : le SEC est présent dans absolument tous les tissus et organes du corps. Après tout, il s’agit du plus vieux système de signalisation connu que la cellule procaryote partageait déjà avec son ascendance. En cas de maladie, c’est le SEC qui se mobilise en premier dans le corps pour tenter de la guérir. En fait, il s’active à la demande. Ainsi, lorsque les exigences dépassent la capacité d’action du SEC, on peut se tourner vers des cannabinoïdes exogènes, présents dans la plante ou synthétisés en laboratoire, et aider le système à rétablir l’état normal de l’organisme. Plusieurs millions d’années d’évolution ont servi à perfectionner ce système sophistiqué (et encore très incompris) de régulation de l’homéostasie chez les

animaux. On dit qu’il n’est pas essentiel à la survie, mais que sans lui, la vie ne vaudrait pas grand-chose, car les souffrances à porter seraient énormes en raison de son rôle de régulation de la douleur et de l’humeur, de protection cellulaire et, comme nous disions, de rétablissement de la normale dans le corps lorsqu’un facteur externe altère son état. Depuis la découverte des premiers éléments du SEC (les récepteurs et ligands endogènes, ou endocannabinoïdes), la recherche n’a fait que croître de façon exponentielle. Dans le cas précis du CBD, il existe déjà un médicament sur le marché, appelé Epidiolex ©, pour le traitement de certaines épilepsies infantiles, et d’autres sont en cours de développement pour d’autres maladies que nous expliquerons plus loin.

Ainsi, nous savons déjà que le CBD a des applications médicales car il agit sur le SEC, qui est le premier des systèmes à s’activer chez les animaux pour tenter de contrer une maladie, une blessure ou toute autre attaque qui met en danger l’organisme, à la fois physique et psychologique (voir le Tableau 3 pour le potentiel thérapeutique du CBD). La nature, encore une fois, ne fait pas de distinction. Nous, les humains, la faisons car nous sommes dotés d’une conscience et nous faisons des interprétations et des hypothèses sur notre environnement et ce qui nous arrive. Mais pour l’organisme, c’est la même chose. C’est pourquoi le CBD serait également utile pour traiter certains troubles mentaux.

La polyvalence du CBD et d'autres cannabinoïdes s'explique précisément par le fait que dans les milliards d'années qui se sont écoulées depuis que la première cellule eucaryote a synthétisé un composé cannabinoïde — capacité qu'a conservé presque toute la lignée animale jusqu'à aujourd'hui — ce mécanisme physiologique central servant à affronter les adversités de l'environnement (le SEC participe aussi très activement à la réponse physiologique au stress) et à lutter contre les maladies s'est intégré aux différents organes, tissus et fonctions qui émergeaient au fil de l'évolution complexe et successive de la vie animale. Avec l'évolution, d'autres systèmes émergent et évoluent à leur tour en collaboration avec le SEC, qui conserve son rôle principal de régulation cellulaire, s'unit aux autres systèmes, et se retrouve donc aujourd'hui dans chaque système, tissu et fonction physiologique. La complexité grandissante des organismes a contribué à complexifier le SEC, de telle sorte que tout ce qui touche aux autres systèmes de régulation touche également au SEC, et vice versa. Parallèlement, la plante de cannabis a probablement aussi gagné en complexité de façon à devenir l'usine naturelle unique de composés chimiques dont nous avons parlé au chapitre 1. Ce phénomène revêt une grande importance, car il jette les bases qui nous permettent de comprendre comment les maladies surviennent et comment elles peuvent être guéries, ou comment tenter de le faire. La complexité du SEC signifie qu'il existe des dizaines de composés cannabinoïdes endogènes, chacun agissant à différents endroits dans le système, souvent de manière redondante. L'importance de ce mécanisme sophistiqué est cruciale, car c'est ainsi que

les actions se diversifient. En diversifiant les actions et en agissant de manière redondante (composés différents en même temps) et à différents endroits (ce qu'on appelle la « promiscuité pharmacologique »), on évite de développer des résistances pharmacologiques, ce qui est le principal problème des médicaments sélectifs. On peut voir les maladies comme des systèmes, avec de nombreux éléments en interaction. Si le système tombe malade, on cherche à détecter la pièce qui n'a pas réussi à agir de manière sélective sur le plan pharmacologique et on tente de la réparer. Mais lorsque les systèmes subissent une attaque ciblée, ils se réorganisent et certaines parties du système prennent le relais des fonctions des parties attaquées. C'est alors qu'on remarque une résistance au traitement, le rendant inefficace, et le système devient aussi résistant aux médicaments de la même famille. C'est ce qu'on constate si souvent avec les maladies virales et bactériennes, ou plutôt avec l'utilisation irrationnelle d'antibiotiques. Mais si, lorsqu'une maladie survient, au lieu de s'attaquer spécifiquement à la partie qui fait défaut pour l'éliminer, on agit sur le système dans son ensemble, non seulement le traitement devient plus efficace, mais la résistance est également évitée. C'est ainsi que les cannabinoïdes en général, et le CBD en particulier, agiraient.

Cela signifie que le CBD a un mécanisme d'action très complexe, qui n'est pas encore pleinement compris et qui continue d'offrir des surprises au fur et à mesure que les recherches s'approfondissent.

TABLEAU 2

QUELQUES MÉCANISMES D'ACTION DU CBD

Cible	Action	Cible	Action	Cible	Action
Récepteurs de glycine $\alpha 1/1\beta/3$	Agoniste/Modulateur allostérique positif	Activité COX	Inhibiteur	Récepteur PPAR- γ	Agoniste
Recapture d'adénosine	Inhibiteur	Récepteur dopaminergique DA2	Agoniste partiel	Récepteur anormal putatif du CBD	Antagoniste
Récepteurs A1/2A d'adénosine	Modulateur	Récepteur opioïde δ	Modulateur allostérique positif	Récepteur σ 1	Antagoniste
Recapture d'anandamide	Inhibiteur	FAAH	Inhibiteur	Canaux Na ⁺	Inhibiteur
Ca ²⁺ (intracellulaire)	Regulateur	Libération de glutamate	Inhibiteur	Canaux TRPA1	Agoniste
Canal Ca ²⁺ (de type T dépendant du voltage)	Inhibiteur	Récepteur GPR55	Antagoniste	Canaux TRPM8	Antagoniste
Récepteur cannabinoïde CB1	Antagoniste non compétitif/Modulateur allostérique négatif non compétitif	Stress oxydatif induit par peroxyde d'hydrogène	Inhibiteur	Canaux TRPV1-4	Agoniste
Récepteur cannabinoïde CB2	Agoniste inverse	Voie de signalisation mTOR	Activateur	TNF α	Modulateur
		Récepteur opioïde μ	Ligand/Modulateur allostérique positif	Dégradation du tryptophane	Inhibiteur
		Production de NO	Inhibiteur	VDAC1	Modulateur
		Production de PGE2	Inhibiteur	5-HT1A	Agoniste
				5-HT2A	Agoniste partiel
				5-HT3A	Antagoniste
				5- et 15-lipoxygénase	Inhibiteur

Le mécanisme d'action du CBD est très complexe et, bien que l'on sache qu'il se lie à une multitude de récepteurs, raison pour laquelle il procure des effets thérapeutiques nombreux et diversifiés, aucun mécanisme à lui seul ne parvient à expliquer de manière satisfaisante son potentiel médical. Ce tableau relève les mécanismes d'action connus à ce jour. La liste des cibles/actions n'est pas exhaustive. Les cibles/actions marquées en bleu semblent être les plus pertinentes pour les effets anxiolytiques, antipsychotiques, antiépileptiques et neuroprotecteurs du CBD. Source : Dos Santos, R. G., Hallak, J.E.C. et Crippa, J.A.S. (2021). Neuropharmacological Effects of the Main Phytocannabinoids: A Narrative Review. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1264, 29-45.

TABLEAU 3

PRINCIPAUX POTENTIELS MÉDICAUX DU CBD

Action	Maladie	Niveau de preuve
Antiépileptique*	Syndrome de Dravet et de Lennox-Gastaut.	Essais cliniques contrôlés. Preuve clinique forte.
Anxiolytique	Toutes les maladies s'accompagnent d'anxiété. Effets anxiogènes possibles à fortes doses.	Preuve limitée provenant d'essais cliniques contrôlés. Preuve clinique forte.
Antipsychotique	Schizophrénie.	Essais cliniques contrôlés. Preuve clinique limitée.
Neuroprotecteur (anti-inflammatoire, antioxydant)	Hypoxie néonatale, Alzheimer, Parkinson.	Preuve préclinique forte. Preuve clinique limitée. Aucun essai clinique contrôlé.
Spasticité**	Sclérose en plaques. Lésions médullaires.	Preuve clinique forte provenant d'essais cliniques combinés au THC.
Douleur chronique	Surtout d'origine neuropathique.	Preuve clinique forte. Preuve limitée provenant d'essais cliniques contrôlés. Plus efficace en combinaison avec le THC.
Cancer	Différents types de tumeurs (sein, testicules, cerveau, prostate, etc.).	Preuve préclinique forte. Preuve clinique limitée provenant d'essais cliniques contrôlés.
Troubles addictifs	État de besoin, tabac, réduction des dommages.	Preuve limitée autant au niveau clinique que provenant d'essais cliniques.
Affection cutanée	Eczéma, psoriasis, prurit et affections inflammatoires.	Preuve forte en recherche préclinique, preuve limitée provenant d'essais cliniques, preuve clinique forte.
Autres	Autisme et autres troubles du développement.	Peu de preuves provenant d'essais cliniques. Preuve clinique forte dans l'amélioration des comportements associés au trouble.

* Médicament autorisé Epidiolex ©, contenant du CBD.

** Médicament autorisé Sativex ©, contenant du THC et du CBD (1:1).

COMMENT PEUT-ON EXPLIQUER LE CARACTÈRE UNIQUE DE LA PLANTE DE CANNABIS?

TABLEAU 4

Comment expliquer le caractère exceptionnel de la plante de cannabis par rapport à la quantité et à la diversité de produits chimiques qu'elle produit dans sa fleur? Les métabolites secondaires des plantes, comme nous l'avons expliqué précédemment, ne sont pas strictement nécessaires à leur survie. Les plantes peuvent parfaitement vivre sans eux. Elles seraient moins voyantes, plus flétries, moins colorées, attrayantes et odorantes. Comme elles n'attireraient pas les animaux, le pollen ne serait pas dispersé, mais elles n'en mourraient pas. À long terme, nombre d'espèces finiraient par s'éteindre, car aucun animal ne propagerait les plantes par pollinisation. Dans un autre ordre logique, on pourrait en dire autant des animaux. Sans le SEC, nous ne supporterions pas la douleur, nous souffririons d'inflammations constantes, d'anxiété et de dépression, et nous aurions des maladies et des troubles psychologiques sans fin, mais notre survie à proprement parler serait maintenue. Sans grande dignité, mais nous resterions en vie. Dans notre cas, l'utilité de nos cannabinoïdes est évidente, mais qu'en est-il de la plante de cannabis? Dans l'introduction, nous avons expliqué que la médecine découle de l'observation de la manière dont les animaux utilisent les plantes dans leurs écosystèmes, les recherchent activement et transmettent leurs connaissances culturellement. Et aussi que tous les animaux, à l'exception des insectes, possèdent un SEC. Cependant, on ne dénote aucun cas d'animal connu, à part l'humain, qui pratique l'automédication avec du cannabis. On ne connaît pas non plus aucun animal sauvage qui s'intoxique volontairement au cannabis. Il semblerait que malgré le fait d'avoir un SEC, presque aucun animal n'aime les effets du cannabis, pas même les animaux de laboratoire avec lesquels on expérimente : les scientifiques doivent d'abord apprendre aux animaux à s'administrer la substance (en leur donnant des récompenses qui les satisfont quand ils obtempèrent), mais ils ne le font pas volontairement ou activement. Seuls les insectes, et pas tous, qui sont dépourvus de SEC, sont attirés par la plante. On pourrait penser que les métabolites secondaires sont produits par la plante précisément pour favoriser sa reproduction, en manipulant les animaux dans son environnement. Mais si une plante ne peut pas utiliser les animaux pour sa reproduction, pourquoi produit-elle des métabolites secondaires? Cela ne semble pas plausible que la plante ne serve qu'à donner du bonheur et du plaisir aux humains, ne croyez-vous pas? C'est peut-être précisément l'absence de prédateurs qui permet à la plante d'être aussi généreuse, abondante et presque exagérée dans l'expression de ses métabolites secondaires. Les possibilités sont infinies. Enfin, on ne connaît qu'une seule espèce de plante de cannabis, avec des variétés différentes. C'est-à-dire que, depuis qu'elle s'est séparée de sa sœur de lignée (*Humulus lupulus*) il y a environ 25 millions d'années, elle n'a pratiquement pas muté. La sélection culturelle a également fait en sorte que les variétés se comptent par milliers. Mais en tant qu'espèce, elle n'a pas muté. Et n'ayant pas de prédateurs, son énergie a été utilisée pour, disons, de manière anthropocentrique, s'enrichir. Puis le hasard a voulu que l'être humain s'y heurte et que toute cette diversité de la plante se rattache à toute la complexité du SEC humain, constituant l'une des principales sources de médicaments, de nourriture (pour ses graines) et de fibres (pour fabriquer des vêtements, par exemple). Pour cette raison, depuis que l'être humain l'a découverte, il l'a emmenée avec lui partout où il est allé. C'est pourquoi aujourd'hui, on la retrouve dans le monde entier, ne changeant que sa composition chémotypique, mais pas son essence génétique qui la caractérise en tant qu'espèce.

ET CHEZ LES HUMAINS?

Bien que les preuves précliniques, c'est-à-dire celles provenant de la recherche sur les cellules cultivées et isolées en laboratoire (voir le Tableau 1), et celles menées chez les animaux, soient accablantes pour de nombreuses maladies (voir le Tableau 2), les preuves chez l'humain restent encore relativement limitées. Avec le CBD, un phénomène relativement inhabituel s'est produit en médecine : l'usage populaire a précédé les essais cliniques, qui sont des études scientifiques menées en laboratoire dans lesquelles on compare un médicament à un placebo ou à un autre médicament dont l'efficacité et la sécurité ont déjà été démontrées.

En raison de la situation juridique du cannabis (que j'aborderai au prochain chapitre), la recherche sur ses composants a souffert de la stigmatisation associée à sa prohibition. Par conséquent, la recherche a été très limitée jusqu'à récemment. Cependant, il y a quelques années, le CBD, n'étant pas un composé contrôlé (interdit), a commencé à être vendu dans les magasins spécialisés et, surtout, sur Internet, et ce, en même temps que de divers pays et états nord-américains commençaient à réglementer sa vente. Cela a poussé des millions de personnes, avec ou sans pathologies, à commencer à utiliser le CBD, avec ou sans surveillance médicale. En ce sens, bien que les preuves issues des essais cliniques pour de nombreuses conditions médicales soient rares, les preuves empiriques des personnes qui les utilisent et les preuves cliniques des médecins qui supervisent les traitements sont accablantes.

Les propriétés les mieux décrites sont celles d'un anxiolytique, en particulier chez les personnes souffrant de troubles anxieux. L'anxiété est un problème répandu dans nos sociétés, et elle survient chez toutes les personnes atteintes d'une maladie chronique. De nombreuses personnes l'utilisent comme substitut aux anxiolytiques addictifs, tels que les benzodiazépines. L'autre potentiel très intéressant est celui de neuroprotecteur dans les maladies neuronales et neurodégénératives. Dans ces cas, en plus d'exercer d'éventuels effets neuroprotecteurs et antioxydants, il améliore les symptômes psychiatriques, tels que les symptômes de dépression ou certains problèmes de comportement associés. Pour le reste des maladies possibles, son efficacité demeure limitée s'il n'est pas accompagné de THC, qui reste le principal agent thérapeutique (par exemple, dans la spasticité, les douleurs chroniques ou certains types de tumeurs). Cependant, le CBD contrecarre les effets psychotropes du THC et les problèmes cognitifs et comportementaux éventuellement associés, de sorte que les traitements qui combinent THC et CBD finissent par être la meilleure option thérapeutique. Premièrement, parce que le CBD permet de mieux tolérer le THC, et deuxièmement, parce que les effets thérapeutiques s'y ajoutent.

L'intérêt que le CBD a suscité au sein de la communauté scientifique est si élevé que ses applications sont actuellement à l'étude dans des domaines divers et complexes, en dehors de ceux déjà mentionnés, notamment les problèmes de comportement chez les enfants et les adolescents ayant une déficience intellectuelle, le trouble de stress post-traumatique, ainsi que d'autres troubles psychologiques tels que la dépression, les acouphènes, les cardiomyopathies ou dans le traitement de la COVID-19.

EST-CE LÉGAL?

Contrairement au THC, le CBD n'est pas considéré comme un psychotrope et n'est donc pas interdit. En fait, en 2017, l'OMS a publié un rapport concluant que le CBD ne présente aucun potentiel d'abus ou de dépendance, qu'il est généralement bien toléré et qu'il a un bon profil de sécurité. Cependant, sa vente n'est autorisée qu'en tant que complément alimentaire (aliment nouveau), cosmétique et médicament. En ce qui concerne le CBD sous forme de fleur (bourgeons), il n'est autorisé à la vente qu'en tant que pot-pourri, jamais pour la consommation humaine ou avec une concentration de THC de plus de 0,2 %, qui représente la limite arbitraire et non scientifique de non-psychoactivité qui a été établie.

« Contrairement au THC, le CBD n'est pas considéré comme un psychotrope et n'est donc pas interdit. »

En ce qui concerne sa commercialisation en tant que cosmétique, il existe déjà d'innombrables produits qui sont vendus dans les pharmacies et les salons de cosmétiques. Il existe également déjà plusieurs entreprises qui ont obtenu des autorisations des organismes de réglementation pour commercialiser le CBD en tant que complément alimentaire. Il existe aussi un médicament, Epidiolex ©, constitué d'un soluté buvable dont l'usage est autorisé uniquement pour le traitement des épilepsies infantiles très graves, telles que le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut. Sativex © est un autre médicament qui contient du THC et du CBD dans un rapport de 1:1. Il est autorisé pour traiter la spasticité associée à la sclérose en plaques.

La culture du chanvre à des fins d'extraction de CBD nécessite un permis spécial de l'Agence espagnole des médicaments et des produits sanitaires (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios — AEMPS).



COMMENT L'UTILISER?

Le CBD se présente sous forme d'huiles à usage sublingual, de fleurs à inhaler ou à fumer, de e-liquides pour cigarettes électroniques et de crèmes et pommades à usage topique. Les produits topiques, bien qu'ils soient vendus comme cosmétiques, servent en réalité à traiter les blessures périphériques (ecchymoses, entorses, lombalgies...) et des preuves cliniques appuient une application locale pour les maladies de la peau comme le psoriasis. Évidemment, il peut également être utilisé comme cosmétique. La peau est densément peuplée de récepteurs cannabinoïdes, donc les utilisations topiques, que ce soit à des fins médicales ou cosmétiques, sont parmi les plus intéressantes du CBD.

La façon la plus courante d'utiliser le CBD est sous forme d'huile par voie sublinguale, en mettant les gouttes nécessaires sous la langue et en les gardant le plus longtemps possible. Le problème avec la voie sublinguale est que l'huile n'est pas bien absorbée, donc une partie s'assimile par voie sublinguale et une autre partie par voie orale. L'absorption du CBD s'en trouve donc réduite et, selon les conditions à traiter, de très fortes doses sont nécessaires. Bien que ce ne soit pas toxique, l'utilisation devient très coûteuse. Les effets du CBD par voie sublinguale se font sentir de 30 à 60 minutes après l'application (selon le régime alimentaire, la durée peut varier) et les effets durent de 6 à 8 heures. Par conséquent, cette voie est appropriée pour le traitement des maladies chroniques, car elle permet de maintenir une quantité stable de CBD dans le corps au fil du temps avec 2 ou 3 administrations par jour. Prendre le CBD avec des aliments riches en matières grasses (comme le yaourt — évidemment non écrémé —) peut doubler l'absorption et donc augmenter l'efficacité. Pour lutter contre les affections aiguës (comme un pic de douleur), la voie inhalée est plus recommandée

(de préférence en utilisant un vaporisateur, évitant ainsi la combustion, ou en utilisant des cigarettes électroniques, bien que ces dernières comportent plus de risques pour la santé que la vaporisation), car son effet est immédiat, quoique plus limité dans le temps (environ deux heures). De nombreux patients utilisent des huiles et ce n'est qu'en cas de détérioration aiguë qu'ils ont recours à la vaporisation. Cela peut se produire chez les personnes souffrant de douleurs chroniques ou de problèmes d'anxiété.

Enfin, les huiles de CBD sont commercialisées avec différentes concentrations : 1 %, 5 %, 10 %, etc. Choisir le pourcentage est plus une question de prix que de garantie d'efficacité. La biodisponibilité (la quantité de produit absorbée une fois ingérée) du CBD par voie orale est très faible, soit à peine 5 %. Il peut être doublé lorsqu'il est consommé avec des aliments gras. Et, comme une partie passe par la voie sublinguale (qui permet une plus grande absorption), le fait de combiner tous les facteurs peut favoriser l'absorption. Le problème est que l'absorption est encore très faible et pour le traitement éprouvé de nombreuses maladies, les doses doivent être très fortes, soit de l'ordre de 400 mg. Ainsi, comme le marché du CBD est actuellement réglementé (dans un marché gris), il faudrait prendre une bouteille entière pour obtenir une seule dose, une réalité inabordable pour la plupart des portes-feuilles. Par conséquent, nous pouvons affirmer que le marché du CBD, aujourd'hui, ne produit probablement pas de mal, mais ne produit pas non plus de bénéfices, simplement parce que de nombreuses personnes sont sous-dosées. Lorsqu'il existera un marché réglementé du CBD en Espagne, nous pourrions vous recommander de « consulter votre médecin ou votre pharmacien », car pour chaque maladie et personne, la dose doit être ajustée de manière personnalisée.



LES PRODUITS VENDUS ICI SONT-ILS FIABLES?

L'absence d'un marché réglementé pour le CBD alimente l'incertitude quant à la qualité des produits. Dans une étude menée par [Fundación Canna](#) dans laquelle quinze échantillons de e-liquides ont été analysés, on a décelé la présence d'acétate de vitamine E comme diluant dans l'un d'eux, un composé qui peut présenter un risque chez les personnes souffrant de maladies pulmonaires. En ce qui concerne les huiles, différentes études ont été menées, comme celle-ci par [l'Observatoire espagnol du cannabis médicinal](#), (disponible en espagnol et en anglais) à laquelle Fundación Canna a également collaboré. Celles-ci révèlent que l'information figurant sur les étiquettes n'apparaît pas toujours dans le produit, même qu'on y trouve certains composés toxiques (comme des métaux lourds) ou des concentrations relativement élevées de THC (le cannabinoïde psychotrope de la plante de cannabis). Par conséquent, si vous allez acheter des huiles de CBD, vous devez vous informer et essayer de contre-vérifier avec les sources auxquelles vous avez accès pour valider la sécurité du produit, c'est-à-dire l'absence de composés toxiques et la précision du contenu figurant sur l'étiquette.

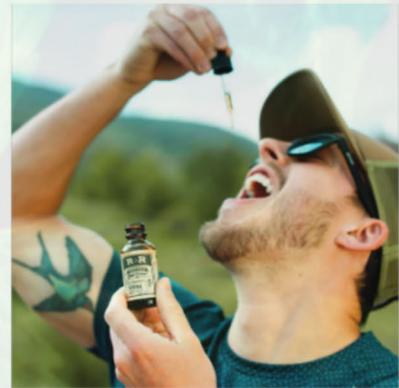


Y A-T-IL DES RISQUES? QUELS SONT-ILS? **QU'EN EST-IL DES INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS?**

Rien de ce qui peut être ingéré n'est totalement sans risque, pas même de l'eau. Cependant, certains produits sont évidemment plus sûrs que d'autres. Pour s'intoxiquer avec de l'eau, il faut en boire de nombreux litres en peu de temps, alors que quelques microgrammes de certains opioïdes synthétiques suffisent à tuer quelqu'un. Le CBD est l'un des produits et médicaments les plus sûrs que l'on connaisse. La mort par surdose est pratiquement improbable, même à très fortes doses. Il ne génère pas de dépendance ou de tolérance, il n'est donc pas nécessaire d'augmenter les doses pour obtenir des effets thérapeutiques dans les traitements chroniques. Sa toxicité organique est

inexistante à doses thérapeutiques selon les connaissances dont on dispose actuellement. Et, contrairement au THC, il n'affecte pas négativement les fonctions cognitives ni ne provoque de troubles psychologiques. Au contraire, comme nous l'avons dit, son influence sur l'organisme est généralement bénéfique, avec ses effets anti-inflammatoires et neuroprotecteurs.

Néanmoins, selon la dose, une série d'effets indésirables ont été enregistrés, de nature non sévère, principalement la somnolence, la perte d'appétit, la diarrhée et la fatigue.



“

« Actuellement, le plus grand risque lié à l'utilisation du CBD est la prolifération de produits non réglementés, car de nombreux produits, comme nous l'avons déjà vu, peuvent contenir des résidus de pesticides, de métaux lourds et d'autres contaminants ou avoir un étiquetage non conforme à la réalité du produit. »

”

Le métabolisme du CBD, lorsqu'il est ingéré par voie orale (comme déjà mentionné, une partie du contenu ingéré par voie sublinguale est assimilée par voie orale), peut interférer avec le métabolisme d'autres médicaments. Lorsque cela se produit, les effets secondaires peuvent être plus graves, notamment de la fièvre et des vomissements. Une augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans le sang est également possible, ce qui peut entraîner des problèmes de foie. Consultez un spécialiste avant d'utiliser des huiles de CBD si vous prenez d'autres médicaments. Dans les essais cliniques avec Epidiolex ©, menés auprès d'enfants atteints d'épilepsie sévère, aucun des effets indésirables susmentionnés n'a compromis leur sécurité ni n'a provoqué de séquelles permanentes, qu'elles soient hépatiques ou de quelque nature que ce soit. La simple réduction des doses des différents médicaments suffit pour avoir un retour à la normale. Dans les traitements de chimiothérapie, il est également important de prendre en compte le fait que le CBD peut interférer avec le métabolisme des médicaments de chimiothérapie, pouvant allonger ou augmenter leurs concentrations et, par conséquent, leurs effets secondaires. Il est très important de consulter un spécialiste dans ces cas.

Actuellement, le plus grand risque lié à l'utilisation du CBD est la prolifération de produits non réglementés, car de nombreux produits, comme nous l'avons déjà vu, peuvent contenir des résidus de pesticides, de métaux lourds et d'autres contaminants ou avoir un étiquetage non conforme à la réalité du produit.



ET CHEZ LES POPULATIONS VULNÉRABLES : LES ENFANTS, LES ÂÎNÉS ET LES FEMMES ENCEINTES?

“ *« La décision de le prendre doit être fondée sur un juste équilibre risques/bénéfices, car rien n'est inoffensif. »* »

Comme pour tout traitement médical ou toute utilisation faite d'un médicament ou d'un produit biologiquement actif, la décision de le prendre doit être fondée sur un juste équilibre risques/bénéfices, car, comme cela a déjà été dit, rien n'est inoffensif, mais parfois prendre quelque chose peut s'avérer plus bénéfique que ne rien prendre. On peut dire que le CBD, administré sous contrôle médical, est sans danger chez les enfants atteints d'épilepsie infantile réfractaire, qu'il est moins toxique que les médicaments autorisés et que même sa combinaison avec ces médicaments permet de réduire les doses, ce qui augmente le degré de sécurité. Ainsi, le CBD chez les enfants ne semble pas être un problème, ce qui ne veut pas dire qu'il sera utilisé pour traiter un problème mineur. La décision doit toujours être rationnelle.

La même logique s'applique aux personnes âgées, d'autant plus que beaucoup d'entre elles sont hautement médicamentées. Le CBD pour elles, loin d'être un problème, peut être bénéfique en leur permettant de réduire la prise d'autres médicaments en plus de

profiter des propriétés anti-inflammatoires et neuroprotectrices qui favorisent l'amélioration de leur qualité de vie. En contrôlant les éventuelles interactions médicamenteuses et les marqueurs hépatiques, le CBD peut être un complément alimentaire d'intérêt clinique chez les personnes âgées.

En ce qui concerne les femmes enceintes, il n'existe aucune preuve clinique, bien qu'il existe des données précliniques, d'un éventuel effet sur le fœtus. Au même titre que les preuves d'efficacité, les effets indésirables détectés en recherche préclinique ne se manifestent pas toujours recherche clinique. En général, il est déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes de prendre quoi que ce soit, à moins que les avantages de le faire l'emportent sur les risques. Elles sont responsables de prendre une décision éclairée si elles souhaitent prendre ou non du CBD, à quel moment, à quelle fréquence et pour quelle raison. Elles devraient aussi peser le poids des risques et des bénéfices dans la balance, de préférence avec un avis médical.

Entre les mois de juillet et août 2017, notre équipe a contacté six médecins renommés qui travaillent avec le CBD et nous les avons interrogés sur son application clinique. Quatre des six médecins étaient Espagnols, un Canadien et un Nord-américain. Les principaux résultats de ces entretiens sont présentés ci-dessous.

Il y a essentiellement cinq critères que les médecins utilisent habituellement pour recommander un produit ou un autre à un patient (les voici par ordre d'importance) :

- **L'accessibilité** du patient au produit.
- Le **prix** du produit.
- La **qualité** du produit (analyse en laboratoire).
- Le « **sérieux** » de la marque (disponibilité/stabilité des stocks).
- La **facilité** de dosage (pourcentage de concentration).

Chaque médecin a ses propres préférences en matière de marques, mais en raison de la variabilité du marché, nous omettrons cette information ici.

Concernant l'utilité de recommander un produit de CBD pur (synthèse) ou de l'huile de CBD (extraction), la préférence pour la formule d'extraction est unanime en raison de la présence de traces d'autres cannabinoïdes, même s'ils sont en petites concentrations, car ils renforcent les effets du CBD (ce qu'on appelle dans le jargon médical « effet d'entourage »).

Voici la liste des meilleurs potentiels thérapeutiques du CBD selon les personnes interrogées :

1. **L'effet anticonvulsivant ou antiépileptique dans les épilepsies sévères et réfractaires de l'enfant**, à la fois pour l'effet direct sur la maladie et pour le bien-être qu'il produit dans l'environnement de l'enfant.
2. **L'effet anti-inflammatoire dans les maladies inflammatoires de l'intestin telles que la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, le côlon irritable et la pathologie digestive fonctionnelle.** Dans ces cas et pour traiter ces pathologies, le CBD fonctionne particulièrement bien, non seulement à cause des effets anti-inflammatoires, mais aussi à cause de l'absence d'effets secondaires que le CBD produit.
3. Selon les personnes interrogées, dans le traitement de la douleur, **l'effet analgésique du CBD est assez efficace dès les premiers jours d'ingestion.** Cependant, son efficacité diminue avec le temps (deux semaines). S'il est vrai qu'il existe des médicaments plus puissants disponibles en pharmacie (comme les opiacés) pour traiter les maladies liées à la douleur, les cannabinoïdes, et en particulier le CBD, permettent d'abaisser la dose de ces médicaments et donc de réduire les effets secondaires, dont certains sont plutôt graves, comme la tolérance, le lien possible avec une surdose, ou la dépendance à ces médicaments.
4. En ce qui concerne les **effets anxiolytiques et antipsychotiques**, il existe également des médicaments plus efficaces et à action plus immédiate que le CBD. Cependant, le CBD brille par l'absence d'effets secondaires, comme les problèmes métaboliques et psychoactifs, des effets qu'on associe aux médicaments anxiolytiques et antipsychotiques d'ordonnance.
5. D'autres effets ou indications moins courants associés au CBD ont été relevés au cours des entretiens :
 - Pour la **croissance osseuse**.
 - Comme **antioxydant**.
 - Pour le **diabète** (comme régulateur de l'hyperglycémie).
 - Comme **hypotenseur**.
 - Pour la **constipation** (cet effet n'apparaît pas dans la fiche technique d'Epidiolex ©, mais la diarrhée, oui : cette divergence pourrait s'expliquer par la différence des effets que l'on retrouve parfois en clinique — monde réel — par rapport aux essais cliniques — contexte contrôlé —).



En accord avec ses effets, les médecins interrogés recommandent généralement le CBD pour les indications suivantes (toujours, si possible, avec un peu de THC) :

- **Épilepsie réfractaire** : c'est là que le CBD montre les meilleurs résultats et les plus nombreux. L'efficacité du CBD dans cette pathologie est très élevée et les bénéfices pour les personnes malades et leur environnement également.
- **Problèmes liés à la douleur** : douleur chronique, arthrose, arthrite, polyarthrite rhumatoïde, fibromyalgie, neuropathies, etc. « Pour ces pathologies, on peut baisser les doses d'opiacés et gérer la douleur à l'aide d'une substance moins toxique. De plus, les patients désespérés pour qui aucun autre traitement ne fonctionne obtiennent des résultats avec le CBD. »
- **Psychose** : il existe des études démontrant la même efficacité que d'autres produits pharmaceutiques indiqués, mais avec beaucoup moins d'effets secondaires que ces derniers.

Concernant le dosage du CBD et des cannabinoïdes en général, les personnes interrogées s'entendent pour favoriser un processus d'écoute au corps du patient. En ce sens, certains spécialistes s'alignent sur la « médecine personnalisée » alors que d'autres préfèrent le modèle de décision par consensus (processus de décision partagé entre médecin et patient). D'une manière générale, les médecins ajustent le dosage de CBD jusqu'à ce qu'ils trouvent un équilibre entre les effets thérapeutiques et les effets indésirables. Tout le monde s'entend pour commencer par une petite dose d'environ 0,5 mg par jour et l'augmenter régulièrement. Les personnes interrogées s'accordent également à dire qu'aucune dose maximale ou toxique de CBD n'a été trouvée, et la politique concernant la prescription clinique de CBD est que le patient en prenne autant que le lui permet son portefeuille.

Concernant la voie d'administration, il semble que la voie vaporisée (inhalée) soit la meilleure pour une administration directe et immédiate, notamment dans les conditions aiguës. La voie sublinguale est préférable pour les situations chroniques.

Il existe peu d'interactions connues du CBD avec d'autres médicaments. Fondamentalement, ces interactions prolongent la durée de vie des autres médicaments (modifiant ainsi leur processus de métabolisation) et peuvent entraîner une plus grande toxicité de ces derniers. C'est le cas, par exemple, des médicaments de chimiothérapie orale, pour lesquels il n'est évidemment pas intéressant que la durée de vie du médicament soit prolongée dans l'organisme. Les interactions avec le clobazam, un médicament contre l'épilepsie infantile, sont également décrites dans les mêmes termes : le CBD allonge la durée de vie du médicament et produit plus de somnolence chez le patient. Connaître ces mécanismes permet, selon l'application clinique, d'associer différents médicaments au CBD mais à faibles doses, réduisant ainsi la toxicité des premiers en ingérant des doses plus faibles.

Pour conclure, les professionnels interrogés considèrent qu'un produit avec une concentration de 5 % semble adéquat, de manière générale. Certains soulignent la difficulté de concevoir un dosage, d'autres ajoutent qu'un produit de concentration moyenne serait le bienvenu sur le marché et beaucoup s'accordent à dire que l'important sera le sérieux dans le service des fournisseurs et la confiance que procure le produit en termes de critères de qualité.

LISTE DES SOURCES D'INFORMATION

Bibliographie utilisée pour rédiger ce rapport

Baswan, S. M., Klosner, A. E., Glynn, K., Rajgopal, A., Malik, K., Yim, S., et Stern, N. (2020). Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) for Skin Health and Disorders. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 13, 927-942.

Dos Santos, R. G., Hallak, J. E. C., et Crippa, J. A. S. (2021). Neuropharmacological effects of the main phytocannabinoids : a narrative review. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1264, 29-45.

Elphick, M. R., et Egertová, M. (2005). The phylogenetic distribution and evolutionary origins of endocannabinoid signalling. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 168, 283-297.

ElSohly, M. A. (Ed.) (2007). *Marijuana and the Cannabinoids*. Totowa, NJ: Human Press.

European Medicines Agency (2021). [Epidyolex \(cannabidiol\)](#). Informations générales sur Epidyolex et pourquoi son utilisation est autorisée dans l'UE.

Expert Committee on Drug Dependence (2018). [Cannabidiol \(CBD\): Critical Review Report](#). Organisation mondiale de la santé.

Hardy, K. (2019). Paleomedicine and the use of plant secondary compounds in the Paleolithic and early Neolithic. *Evolutionary Anthropology*, 28(2), 60-71.

Huestis, M. A., Solimini, R., Pichini, S., Pacifici, R., Carlier, J., et Busardò, F. P. (2019). Cannabidiol adverse effects and toxicity. *Current Neuropharmacology*, 17(10), 974-989.

McPartland, J. M. (2018). Cannabis systematics at the levels of family, genus, and species. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 3(1), 203-212.

Mechoulam, R., et Hanus, L. (2002). Cannabidiol : an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. *Chemistry and Physics of Lipids*, 121(1-2), 35-43.

Mechoulam, R., Parker, L. A., et Gallily, R. (2002). Cannabidiol : an overview of some pharmacological aspects. *Journal of Clinical Pharmacology*, 42(S1), 11S-19S.

Pisanti, S., Malfitano, A. M., Ciaglia, E., Lamberti, A., Ranieri, R., Cuomo, G., Abate, M., Faggiana, G., Proto, M. C., Fiore, D., Laezza, C., et Bifulco, M. (2017). Cannabidiol : state of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacology & Therapeutics*, 175, 133-150.

Sarrapour, S., Urits, I., Powell, J., Nguyen, D., Callan, J., Orhurhu, V., Simopoulos, T., Viswanath, O., Kaye, A. D., Kaye, R. J., Cornett, E. M., et Yazdi, C. (2020). Considerations and implications of cannabidiol use during pregnancy. *Current Pain and Headache Reports*, 24(7), 38.

Silver, R. J. (2019). The endocannabinoid system of animals. *Animals (Basel)*, 9(9), 686.

Livres pour en apprendre davantage sur le sujet

Bouso, J. C. (2019). *Cannabis medicinal: de droga prohibida a solución terapéutica*. Barcelona: Amat Editorial.

Estrada, A. (2018). *El médico del cannabis*. Barcelona: Editorial El Ángel.

Leinow, L., et Birnbaum, J. (2019). *CBD. El cannabis medicinal: Guía para el paciente*. Málaga: Sirio.

Sherman, A., et Chin, J. (2020). *Cannabis y CBD para la salud y el bienestar. Una guía esencial para aliviar el estrés, la ansiedad, la inflamación, el dolor crónico y mucho más*. Barcelona: Kairós.

Centres médicaux qui travaillent avec le CBD

Kalapa Clinic. <https://www.kalapa-clinic.com/>
Medcan. <https://medcan.es/>

Sociétés scientifiques et cliniques

Sociedad de Endocannabinología Clínica. <https://www.endocannabinologia.es/>
Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides. <https://www.seic.es/>
International Association for Cannabinoid Medicine. <https://www.cannabis-med.org/>
International Cannabinoid Research Society. <https://www.icrs.co/>

Fondations et OSBL

Alchimia Solidaria. <https://alchimiaweb.org/es/>
Asociación Dosemociones. <https://www.dosemociones.com>
CANNABMED. <https://www.iceers.org/es/cannabmed/>
Fundación CANNA : Recherche scientifique et analyse du cannabis. <https://www.fundacion-canna.es>
Fundación ICEERS - International Center for Ethnobotanical Education, Research, and Service. <https://www.iceers.org>
Green House Medical. <https://ghmedical.com/>
Observatorio Español de Cannabis Medicinal. <https://oedcm.com/>
Unión de Pacientes por la Regulación del Cannabis. <https://uniondepacientes.org/>



FUNDACIÓN CANNA

World Trade Center, Edificio Sur, 2ª planta, Muelle de Barcelona, Barcelona.

Auteur :

José Carlos Bouso.

Édition et mise en page :

Igor Domsac.

Photographies :

Unsplash.

Adresse électronique de

l'auteur :

jcbouso@iceers.org

Site web :

www.fundacion-canna.es