



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre:

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES A BASE DE CBD

Présenté par Florian MERCHEZ

Soutenu le 12 septembre 2024 devant le jury constitué de

Madame le Professeur Catherine VONTHRON, Président du jury

Monsieur le Docteur Sergio ORTIZ, Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Jean-Yves SCHAFFHAUSER, membre extérieur du jury

Monsieur le Docteur Jad MAAKAROUN, membre extérieur du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen

Directeurs adjoints

Directeur adjoint étudiant

ESTHER KELLENBERGER

JULIEN BODET

SÉATRICE HEURTAULT

EMILIE BICK

LÉO FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe BOUCHER
 Nathalie BOULANGER
 Line BOUREL
 Pascal DUBIER
 Saïd ENNAHAS
 Valérie GEOFFROY
 Philippe GÉORDEL
 Jean-Étienne NIES
 Béatrice HEURTAULT
 Esther KELLENBERGER
 Maxime LEHMANN
 Éric MARCHIONI
 Francis MEGERLIN
 Yves MELY
 Jean-Yves RABET
 Françoise PONS
 Valérie SCHINI-KERTH
 Florence TOTI
 Thierry VANDAMME
 Catherine VONTHRON
 Pascal WEHLÉ

physiologie
 parasitologie
 chimie thérapeutique
 biophotonique
 chimie analytique
 Microbiologie
 bactériologie, virologie
 pharmacologie moléculaire
 pharmacie galénique
 bio-informatique
 biologie cellulaire
 chimie analytique
 droit et économie pharm.
 physique et biophysique
 droit économie pharm.
 toxicologie
 pharmacologie
 pharmacologie
 biogalénique
 pharmacognosie
 pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien BODET
 Jean-Marc LEIBINGER
 Bruno MICHEL
 Pauline BOULAS-SPRAVEL
 Bernadette UBEAUD-SÉQUIER

biostatistiques - science des données
 biochimie
 pharm. clinique santé publique
 immunologie
 pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra CHAMPERT
 Matthieu FOHDER
 Philippe BALAIS
 Philippe NAMDE
 Carmine WILLER - WEHLÉ

pharmacie d'officine
 pharmacie d'officine
 droit et économie pharm.
 ingénierie pharmaceutique
 pharmacie d'officine

Maîtres de conférences :

Nicolas ANTON
 Farahia SATOOL
 Martine BERGAENTILÉ
 Elisa BOMBARDI
 Aurélie BOURDEROUX
 Emmanuel BOUTANT
 Véronique BRUBAN
 Anne CABSET
 Thierry CHATAIGNEAU
 Manuela CHIPER
 Guillaume CONCATTI
 Marcella DE GIORDI
 Serge DUMONT
 Gisèle HAAN-ARCHIPOFF
 Céline JACQUEMARD
 Julie KASPERNO
 Sonia LORDEL
 Clarisse MAECHLINS
 Rachel MATZ-WESTPHAL
 Chérifa MEHADJI
 Nathalie NIEDERHOPFER
 Sergio ORTIZ AGUIRRE
 Sylvie PERROTTEY
 Romain PERTSCH
 Frédéric PRZYBILLA
 Patricia RASSAM
 Éléonore REAL
 Andreas REISCH
 Ludivine RIFFAULT-VALOIS
 Carole RONZANI
 Emilie BICK
 Yvonne BOUABOU
 Maria-Vittoria SPANEDDA
 Jérôme TERRAND
 Wassera TOUNEI
 Aurélie URBAIN
 Bruno VAN OVERLOOP
 Maria ZENIDU

pharmacie biogalénique
 biochimie
 chimie analytique
 biophysique
 pharmacochimie
 virologie et microbiologie
 physiologie et physiopath.
 toxicologie
 pharmacologie
 pharmacie biogalénique
 pharmacie galénique
 pharmacochimie
 biologie cellulaire
 plantes médicinales
 chimioinformatique
 pharmacochimie
 chimie analytique
 chimie physique
 pharmacologie
 chimie
 pharmacologie
 pharmacognosie
 parasitologie
 chimie en flux
 biostatistiques
 microbiologie
 biochimie
 biophysique
 Analyse du médicament
 toxicologie
 pharmacologie
 pharmacognosie
 chimie thérapeutique
 physiopathologie
 chimie physique
 pharmacognosie
 physiologie
 chimio-génomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET
 Neily ETIENNE-BELLOUM
 parasitologie
 pharmacologie, pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien REITA
 biochimie

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord monsieur Sergio ORTIZ, mon directeur de thèse, de m'avoir accompagné au long de ces deux ans. Merci pour votre implication, merci pour vos précieux conseils, merci pour votre disponibilité et votre réactivité.

Je remercie la présidente du jury, madame Catherine VONTHRON, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Merci pour vos enseignements de Pharmacognosie qui tout au long de mes études, ont su éveiller ma curiosité.

Je remercie monsieur Jad MAAKAROUN, d'avoir accepté de composer ce jury et de juger ce travail. J'espère que nous aurons l'opportunité, à l'avenir, de partager de belles expériences professionnelles.

A Jean-Yves SCHAFFHAUSER, je souhaite t'exprimer ma profonde gratitude, pour ton accompagnement et pour la confiance que tu m'accordes depuis la troisième année. Merci de m'avoir poussé et motivé pour l'écriture de cette thèse.

A Christophe LERCHER, un immense merci pour m'avoir enseigné le métier de pharmacien comme tu le connais si bien, merci pour tes précieux conseils, merci pour ta bonne humeur et ton sens de l'humour « piquant ».

Merci à la super équipe de la Pharmacie du Lion pour ces années à travailler ensemble dans joie et la bonne humeur, ne changez rien ! Merci pour la motivation et pour les « Alors la thèse ? ».

A mes parents, Véronique et Michel, sans qui je ne serais sûrement pas là. Merci pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmis. Merci de m'avoir permis de réaliser ces études. Merci du soutien sans faille que vous m'apportez dans tout ce que j'entreprends. Merci pour l'amour que vous me portez.

A ma sœur, Emma, sur qui je peux compter quoi qu'il arrive. Merci pour ton soutien, tes rires et ton amour. Merci à Phillipe pour tes blagues et pour ta bonne humeur.

Merci à mes oncles, Jean-Luc et Cédric, pour la correction rigoureuse de cette thèse, pour l'intérêt porté à mes études, pour le développement de ma culture et pour les délicieux repas de famille.

Merci à Mamie Ginette, pour tes petits plats réconfortants préparés tout au long de mes études, pour ton soutien et ton amour. Merci à Mamie Anne-Marie, pour tes encouragements et ton amour.

Merci à tous mes amis, pour leur immense soutien, pour les merveilleux moments partagés tout au long de ces années et pour tous ceux qui restent à venir

Merci à Sophia, pour la motivation, l'écoute, les conseils. Merci pour ta tendresse, ton amour. A toutes les belles choses qui nous attendent. Je t'aime.

INTRODUCTION 1

I. GENERALITES	3
1. Le Cannabis	3
A. Historique.....	3
B. Botanique	7
a. Classification.....	7
b. Description.....	8
c. Composants du cannabis.....	11
2. LE CBD	17
A. Structure chimique	17
B. Production	18
C. Mécanisme d'action	22
a. Le système endocannabinoïde.....	22
b. Autres récepteurs cibles	25
D. Pharmacocinétique.....	27
a. Les différentes voies d'administration	27
b. Distribution	28
c. Métabolisme.....	28
d. Elimination.....	28
E. Les effets physiologiques du CBD.....	29
a. Anxiété et sommeil	29
b. La douleur	31
c. L'épilepsie.....	32
F. Risques.....	33
II. Législation.....	37
1. Aspect réglementaire des produits de santé.....	37
A. Médicaments	37
B. Dispositifs médicaux	38
C. Compléments alimentaires	40
a. Définition et réglementation	40
b. Focus sur Les <i>Novel Food</i>	41
c. Règles d'étiquetage	42
d. Organisme de suivi	44

e. Distinction entre complément alimentaire et médicament.....	45
D. Les cosmétiques	47
a. Définition	47
b. Règlementation	47
c. Composition	48
d. Etiquetages.....	48
e. Les allégations.....	49
f. Sécurité	50
E. Les denrées alimentaires.....	50
2. Aspect réglementaire du cannabis et du CBD dans le monde	51
A. Etats-Unis.....	51
a. Statut juridique du cannabis.....	51
b. Statut règlementaire du CBD	52
B. Europe	53
a. Statut règlementaire du cannabis en Europe	53
b. Statut règlementaire du cannabis en France.....	53
c. Statut règlementaire du CBD en Europe	54
d. Statut règlementaire du CBD en France	56
3. Le cbd à l'officine.....	59
A. Les médicaments contenant du CBD.....	59
B. Chronologie des compléments alimentaires contenant du CBD à l'officine	60
C. Autres produits contenant du CBD à l'officine.....	66
D. Cas comptoir	68
a. Patiente sous Anti Vitamine K (AVK).....	68
b. Patiente enceinte	69
c. Patient sportif	70
Conclusion	73
Bibliographie.....	75

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Xinhua W. L'un des brûleurs contenant des résidus de cannabis trouvés dans le cimetière de Jirzankal [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://cdn.futura-sciences.com/cdn-cgi/image/width=1920,quality=60,format=auto/sources/images/actu/bruleur-cannabis-ancebres.jpg>

Figure 2 : DR BIARD. Préparations à base de chanvre médical [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.hexagonevert.fr/wp-content/uploads/2017/11/1-UUGrLtObxk0PEpK3giZTQ.jpeg>

Figure 3 : Marinol (Dronabinol) 2.5mg [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://image.jimcdn.com/app/cms/image/transf/none/path/se7a09a93085a82de/image/i4e79f54422d3bd70/version/1454160595/dronabinol-medicament-a-base-de-cannabis.jpg>

Figure 4 : Epidiolex [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/wp-content/uploads/2020/04/epidiolex.jpg>

Figure 5 : Sativex [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: http://www.lepharmaciendeFrance.fr/sites/default/files/styles/node_display_large/public/images/actualite-web/2016/03/sativex.jpg?itok=12HEqkTk

Figure 6 : Classification de Cannabis sativa (Personnel)

Figure 7 : Cannabis sativa inflorescence mâle et femelle [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.royalqueenseeds.fr/img/cms/pollinated-FR-03.jpg>

Figure 8 : Cannabis sativa inflorescence femelle, zoom fleur femelle et bractée [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: https://www.royalqueenseeds.fr/img/cms/pollinated-D_1.jpg

Figure 9 : Cannabis sativa feuille [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.zambeza.fr/blog-difference-entre-cannabis-sativa-indica-et-ruderalis-n13>

Figure 10 : Cannabis sativa bractée recouverte de trichomes glandulairesg (Image PNG, 300 × 225 pixels) [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.alchimiaweb.com/blogfr/wp-content/uploads/2018/06/Trichomes-300x225-300x225.png>

Figure 11 : Voie de Biosynthèse des phytocannabinoïdes (Personnel)

Figure 12 : Figure 12 Structure des phytocannabinoïdes (Personnel)

Figure 13 : Chaîne de synthèse des cannabinoïdes simplifiée (Personnel)

Figure 14 : Structure de la molécule de CBD (Personnel)

Figure 15 : Structure de la molécule de THC (Personnel)

Figure 16 : Installation d'extraction par CO₂ supercritique [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <http://tai-team.fr/photos/800x500-ba501b3012f0cac04176ab854cefde2c.jpg>

Figure 17 : Hémisynthèse du CBD, formation du menthadiénol (Personnel)

Figure 18 : Hémisynthèse du CBD, formation du CBD (Personnel)

Figure 19 : Synthèse totale du CBD (Personnel)

Figure 20 : Structure moléculaire du CBD et des endocannabinoïdes (Personnel)

Figure 21 : Autres récepteurs cibles du CBD (Personnel)

Figure 22 : Effet du CBD sur la fréquence des crises convulsives dans la STB

Figure 23 : Inhibition induite par une dose orale de 120mg de CBD sur les cytochromes

Figure 24 : Les classes de dispositifs médicaux [Internet]. [cité 20 avr 2024]. Disponible sur : <https://www.technologies-biomedicales.com/wp-content/uploads/2022/12/classes-dispositif-medical.png>

Figure 25 : Règles d'étiquetage du complément alimentaire (Personnel)

Figure 26 : Circadin 2mg comprimé à libération prolongée [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur :

<https://cdn.pim.mesoigner.fr/mesoigner/101dc09dd1a855765e426da9dc481bb2/mesoigner-thumbnail-1000-1000-inset/942/303/circadin-2-mg-comprime-a-liberation-prolongee.webp>

Figure 27 : Pileje Chronobiane 1.9mg comprimé à libération prolongée [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://cdn.pharmaciedesdrakkars.com/media/images/products/w-1200-h-630-zc-2-pileje-chronobiane-lp-19-mg-60-comprimes-pileje-3701145600229--623c8f3d40935-0000.jpg>

Figure 28 : Information étiquetage d'un produit cosmétique [Internet]. [cité 28 mai 2024]. Disponible sur :

https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/imgs/fiches_pratiques/2020/shampooing.jpg

Figure 29 : Situation sur la légalisation du cannabis aux Etats-Unis – 2024 [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur : <https://covercannabis.com/wp-content/uploads/2023/11/usweedmap.jpg>

Figure 30 : Carte européenne du statut du cannabis (Personnel)

Figure 31 : Epidiolex [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/wp-content/uploads/2020/04/epidiolex.jpg>

Figure 32 : Huile CBD MCT coco [Internet]. [cité 12 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.stilla-laboratoire.com/notre-catalogue/les-huiles/les-huiles-cbd/huile-cbd-mct-coco/>

Figure 33 : Gel crème CBD by Boiron® [Internet]. [cité 12 juill 2024]. Disponible sur:
<https://www.boiron.fr/nos-produits/nos-produits-cbd/cbd-gel-creme-articulations>

Figure 34 : Pack d'infusion CBD Stilla [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Disponible sur:
<https://media.bystilla.com/wp-content/uploads/2022/11/pack-infusions10g-CBD.jpg>

Figure 35 : Arkorelax® CBD Flexi-Doses [Internet]. [cité 12 juill 2024]. Disponible sur:
<https://fr.arkopharma.com/products/arkorelax-cbd-flexi-doses>

Figure 36 : Huiles pures - CBD by Boiron® [Internet]. [cité 12 juill 2024]. Disponible sur:
<https://www.boiron.fr/nos-produits/nos-produits-cbd/huiles-pures-cbd>

Figure 37 : Arkorelax® Cannabis sativa [Internet]. [cité 12 juill 2024]. Disponible sur:
<https://fr.arkopharma.com/products/arkorelax-cannabis-sativa>

Figure 38 : Valdispert® [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Disponible sur:
<https://www.valdispert.fr/thumbs/1200%C3%971600%C3%97webp/products/2023/03/8711744050443-pack.png>

INTRODUCTION

Depuis quelques années, le cannabidiol ou CBD fait fureur en France. On voit cette nouvelle substance apparaître sur les étagères des officines et même en dehors. Elle est partout et sous toutes les formes, plante séchée, huile, crème, gélules, spray... Le cannabidiol est devenu le produit miracle qui est censé soulager le stress, réduire l'inflammation et protéger la peau. Mais qu'en est-il vraiment ?

Le cannabidiol bénéficie de l'attrait du cannabis thérapeutique et est devenu par ce biais un outil de marketing pour les fabricants et les laboratoires.

Or le cannabidiol est un produit récent, et beaucoup de mystère l'entoure encore. Cela stimule la recherche, qui voit grandir l'intérêt et le potentiel d'innovation de ce produit au fil des découvertes. Cela pose un problème de sécurité du produit. En effet : si les produits à base de cannabidiol dénués de propriétés psychoactives ne sont pas classés comme stupéfiants, cela reste des produits contenant une substance active comportant des risques, comme des surdosages ou des interactions.

De plus, les produits à base de cannabidiol suivent une réglementation floue tout aussi nouvelle qu'eux, à l'évolution régulière. On peut donc se demander si ces produits banalisés, libres d'accès, présentent un risque pour le consommateur non averti.

I. GENERALITES

1. LE CANNABIS

A. Historique

Le *Cannabis* est le nom latin d'une plante que l'on nomme dans le langage courant le chanvre. Le nom de chanvre est issu du latin *cannabis* qui est issu du grec *kánnabis*, lui même issue du perse *kanab*.

Le chanvre est l'une des premières plantes domestiquées par l'homme au néolithique il y a environ 6000 ans av. J-C dans le bassin asiatique, plus précisément en chine. La culture du chanvre s'est ensuite généralisée dans le monde avec les flux migratoires puis le commerce. La culture de cette plante s'est faite dans un premier temps pour l'utilisation de ses fibres et de ses graines. En effet, les tiges de la plante étant fibreuses, elles permettaient après traitement de récupérer une grande quantité de fibres, qui servaient à la confection de tissus, cordages, voiles de bateaux et papier. Les graines, quant à elles, ont de très bonnes qualités nutritives, elles étaient consommées non transformées, ou sous forme de farine ou bien sous forme d'huile, laquelle pouvait aussi servir de combustible ou de lubrifiant. [1]

Bien évidemment, son pouvoir psychotrope n'est pas passé inaperçu car on a retrouvé en Chine des traces de chanvre brûlé dans des encensoirs funéraires, il y a 2500 ans. Des analyses ont montré que les taux de THC contenu dans ces cendres sont bien supérieurs aux taux contenus dans le chanvre sauvage. Ce qui montre qu'une sélection des plants avait possiblement déjà été effectuée pour leur teneur en substances psychoactives et remonterait à 2000 ans av. J-C. [2]



Figure 1 : L'un des brûleurs contenant des résidus de cannabis trouvés dans le cimetière de Jirzankal. © Xinhua Wu, Académie des sciences sociales chinoise

Concernant l'utilisation médicale du chanvre, on retrouve des mentions du chanvre dans plusieurs textes égyptiens dont le plus anciens remonte à 1800 ans av. J-C. On retrouve également des mentions du chanvre dans plusieurs textes anciens chinois dont le *Shennong bencao jing* qui est le plus vieil ouvrage chinois traitant de drogues végétales, animales et minérales datant de 220 ans av. J-C, mais dont la légende aime à raconter qu'il serait plus ancien, allant jusqu'à le dater de 2800 ans av. J-C. Cela signifierait que même si cela n'était pas mentionné dans des sources écrites l'utilisation du chanvre dans la médecine chinoise est bien plus ancienne et s'est ancrée dans la culture pour transverser les années, comme un empirisme. Le chanvre y était prescrit pour traiter les vomissements, les maladies parasitaires et les rhumatismes. Le chanvre est également décrit par *Dioscoride* dans son célèbre ouvrage *De Materia Medica* datant de l'an 50, dans lequel il est prescrit pour les rhumatismes et les œdèmes. Ce sont donc principalement des vertus antalgiques qui sont attribuées au chanvre mais cette prescription va

disparaître vers le IV^{ème} – V^{ème} siècle pour ne réapparaître qu’au XX^{ème} siècle. Durant cette période la pharmacopée arabe va l’indiquer contre l’épilepsie ; contre la goutte et les tumeurs en France.[3]

C’est grâce au médecin irlandais William O’Shaughnessy que le chanvre médical va connaître un grand élan de notoriété en Europe avec la description en 1839 de sa teinture de chanvre comme l’un des meilleurs agents antispasmodiques. De 1850 à 1937 le chanvre médical sera utilisé pour traiter pas moins d’une centaine de maladies comme les rhumatismes, le choléra, le tétanos. La prise de chanvre médical était donc librement répandue au XX^{ème} siècle et le nombre de toxicomanes a suivi malheureusement la même évolution, ce qui marquera la fin de son utilisation malgré l’engouement des médecins. De plus, l’avènement de l’industrie pharmaceutique, la standardisation des médicaments et les progrès de la chimie qui ont permis d’isoler la morphine et la codéine, ont terminé d’achever les préparations à base de chanvre médical vendues en pharmacie qui jusque lors n’étaient pas standardisées et dont l’utilisation était donc inégale et imprévisible dans ses effets. Le chanvre et ses dérivés furent interdits en France par la loi de la prohibition des psychotropes en 1916. Le chanvre médical fut retiré de la pharmacopée américaine en 1941 et de la pharmacopée française en 1953.[4]



Figure 2: Préparations à base de chanvre médical

Néanmoins les études ne se sont pas arrêtées pour autant. Le Cannabidiol fut isolé et extrait pour la première fois en 1940 et le THC en 1964. Dans les années 80-90, avec l'extension du SIDA aux Etats-Unis, le débat fut relancé et le premier médicament à base de THC, le Marinol® vit le jour, indiqué dans « le traitement de l'anorexie liée au sida associé à une diminution de la masse corporelle ». Puis d'autres médicaments ont vu le jour, le Sativex® une association de CBD et THC, dans le traitement de la sclérose en plaque, et l'Epidiolex® uniquement à base de CBD, dans le traitement de l'épilepsie. Depuis une quarantaine de pays ont légalisé son utilisation médicale. [4]



Figure 3: Marinol® (Dronabinol) 2.5mg



Figure 4 : Epidiolex®



Figure 5 : Sativex®

B. Botanique

a. Classification

Le chanvre ou cannabis est une plante qui fait partie de la famille de *Cannabaceae*, cette famille comporte quatre genres : le genre *Celtis* (Micocoulier en langue vernaculaire) qui comporte des arbres utilisés pour leur bois souple et solide, le genre *Trema* qui comporte des plantes arborescentes apparentées aux Micocouliers, le genre *Humulus* qui comporte les différentes espèces de houblon et le genre *Cannabis*. Le genre *Cannabis* comporte une espèce, *Cannabis sativa*. *Sativa* est la forme féminine de *Sativus* qui signifie « cultivé », *Cannabis sativa* est donc le chanvre cultivé, espèce qui, comme on l'a vu auparavant, a été l'une des premières plantes domestiquées il y a des milliers d'années. On différencie néanmoins encore trois sous espèces : *Cannabis sativa* subsp. *sativa*, le « chanvre industriel », *Cannabis sativa* subsp. *indica*, le « chanvre indien » connu pour ses fortes teneur en THC et ses effets psychotropes ; enfin *Cannabis sativa* subsp. *ruderalis*, le « chanvre sauvage » beaucoup plus robuste, qui peut être cultivé pour ses fibres et sert à la création d'hybrides pour le chanvre récréatif, bien qu'il ne possède en lui-même que de très faibles effets psychotropes.[5–8]

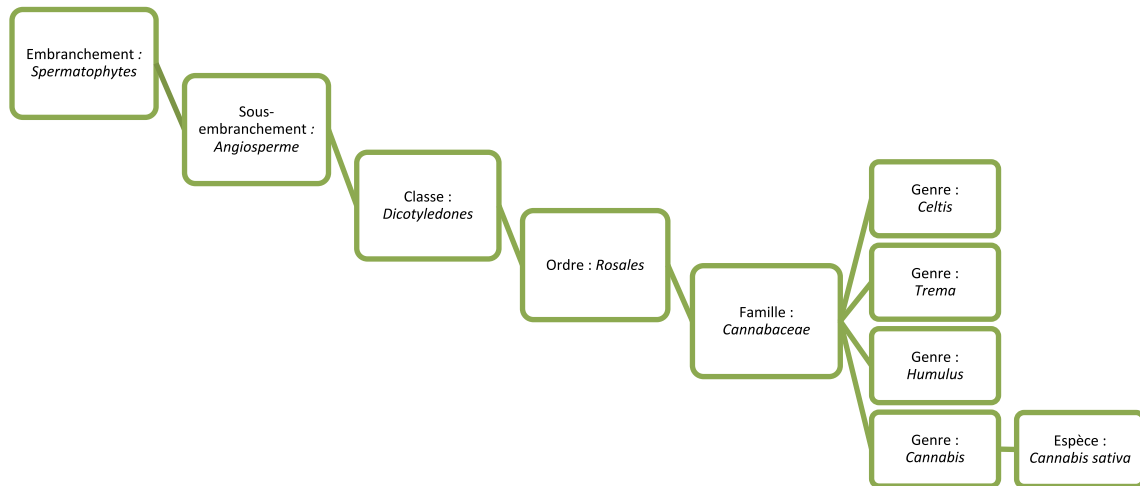


Figure 6 : Classification de Cannabis sativa

b. Description

Le cannabis (*Cannabis sativa* L.) est une plante spermatophyte (plante à graines) et angiosperme (plante à fleurs et fruits), elle produit des fleurs qui lui permettront de se reproduire et donneront naissance à un fruit qui contient les graines. Plante dioïque, elle produit des plants de sexes différents, mâles et femelles, qui porteront chacun les organes reproducteurs propres à leur sexe. Mais elle est également capable de produire des individus monoïques, spontanément ou par sélection qui porteront les organes reproducteurs des deux sexes sur le même plant.

Les fleurs mâles sont verdâtres ou blanchâtres, et dépourvue de feuilles. Elles sont composées de cinq pétales et de cinq étamines, et disposées en paires, généralement sur des ramifications florales spéciales appelées panicules. Elles produisent une grande quantité de grains de pollen, petits, secs et légers qui sont fortement prisés par les abeilles et mouches pollinophages.

Les fleurs femelles sont différentes des fleurs mâles, sont réunies en inflorescences simples, appelées racèmes, elles-mêmes réunies en masses denses, les racèmes composés. Chaque fleur femelle possède à sa base une feuille, que l'on nomme bractée. Cette bractée présente la plus forte densité de trichomes glandulaires, ce sont ces glandes résineuses qui sécrètent et accumulent des cannabinoïdes (THC, CBD) ainsi que des terpènes. Si la fleur femelle est fécondée, elle donnera naissance à un akène, fruit qui contient la graine.

Les plants de *Cannabis sativa* sont dressés, et pourvus soit de tiges simples ou ramifiées qui atteignent des hauteurs variant entre 2.5m et 12m. Les feuilles principales sont des feuilles dites composées, elles sont donc constituées d'un nombre impair de folioles de forme lancéolée à marge dentée, et qui partent du même point à la base du pétiole.

Durant les premiers stades de croissance les individus des deux sexes sont difficilement distinguables, mais une fois qu'ils ont atteint la maturité sexuelle, les mâles sont plus frêles, plus hauts et possèdent moins de feuilles et de ramifications.

Les plants mâles fleurissent généralement 1 à 3 semaines avant les femelles, ce qui favorise la pollinisation croisée. Sur les plants monoïques on observe sur la partie distale du plant la présence des fleurs mâles qui vont, fleurir avant les fleurs femelles, qui sont quant à elles, positionnées sur la partie basale du plant favorisant ainsi une autopolinisation par chute du pollen.

On peut noter que l'aspect morphologique des plants peut varier selon la souche de la graine, mais aussi en fonction des facteurs de pression environnementaux comme la température, l'altitude, le sol, l'exposition solaire, le stress hydrique et la quantité et la qualité des nutriments. [9]



Figure 7 : *Cannabis sativa* inflorescence mâle et femelle



Figure 8 : *Cannabis sativa* inflorescence femelle, zoom fleur femelle et bractée



Figure 9 : *Cannabis sativa* feuille



Figure 10 : *Cannabis sativa* bractée recouverte de trichomes glandulaires

c. Composants du cannabis

Le cannabis produit environ 500 composés organiques, la majorité de ses composés sont des terpénoïdes qui ne sont pas spécifiques du cannabis, mais l'on y retrouve cependant une centaine de métabolites secondaires connus sous le nom de cannabinoïdes qui, quant à eux, sont propres à l'espèce *Cannabis sativa*.

Les terpènes produits par le cannabis sont responsables de l'odeur caractéristique de la plante. Les cannabinoïdes sont responsables des propriétés pharmacologiques potentielles et des propriétés psychoactives, ils constituent la raison pour laquelle la plante de *Cannabis sativa* est recherchée.

Pour produire les cannabinoïdes, *Cannabis sativa* va partir d'une brique toute simple et répandue dans le règne végétal : le pyrophosphate de géranyle (GPP). Le pyrophosphate de géranyle va être associé avec un acide organique qui est l'acide olivétolique (OLA) par action d'une enzyme, la Geranyl-pyrophosphate/Olivetolic acid geranylTransferase (GOT). Cette association va donner le premier cannabinoïde : l'acide cannabigérolique (CBGA).[10]

De là va suivre une série de réactions enzymatiques qui vont conduire successivement au CBD, THC et au CBC, qui sont les trois principaux cannabinoïdes. Les cannabinoïdes contenus dans la plante vivante ou fraîchement récoltée sont principalement sous la forme d'acide carboxylique, par exemple le CBD sous forme d'acide cannabidiolique (CBDA) et le THC sous forme d'acide tétrahydrocannabinolique (THCA). La décarboxylation ne se fait pas de manière enzymatique mais est catalysée par la chaleur, la lumière ou éventuellement des conditions alcalines. [9,10]

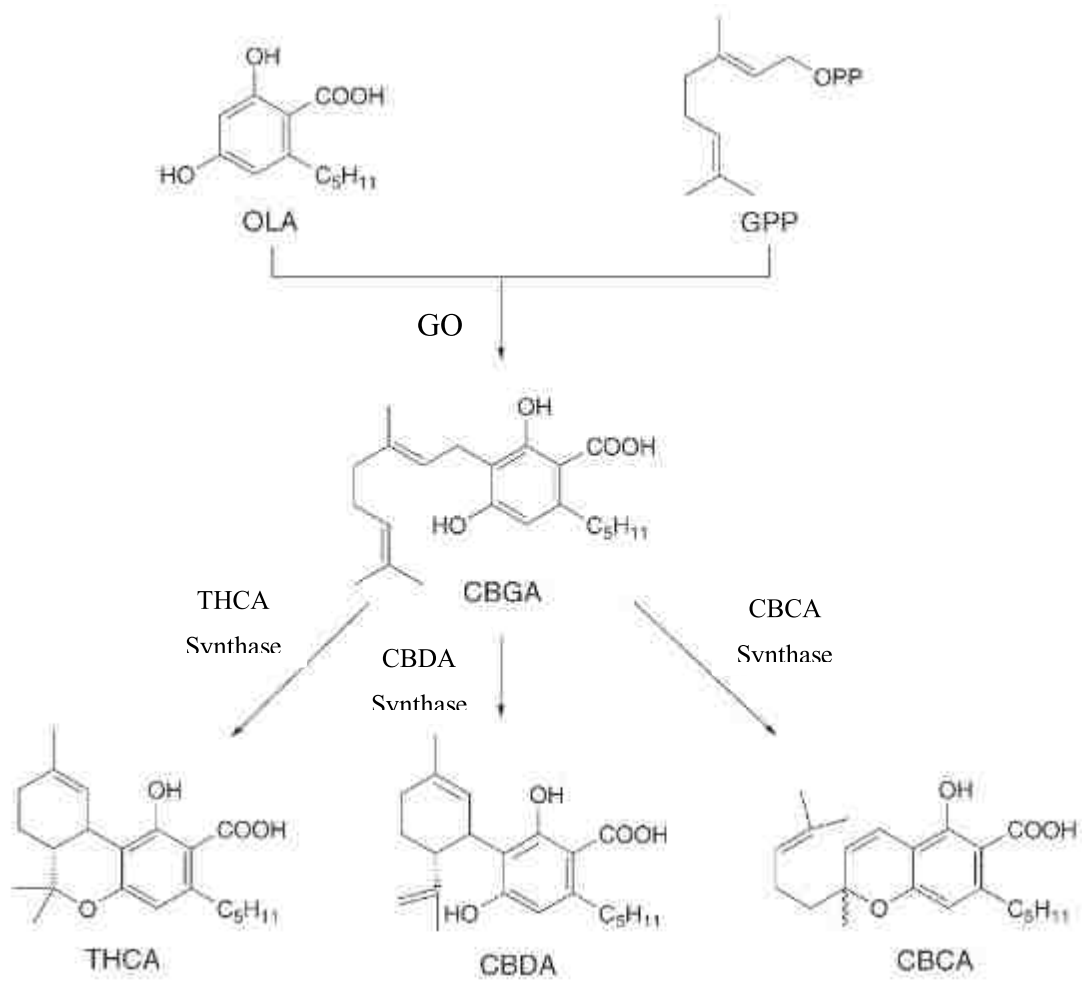


Figure 11 Voie de Biosynthèse des phytocannabinoïdes

Les cannabinoïdes ont été classés en dix groupes qui sont les suivants :

Type de Cannabinoïdes	Description
Type cannabigérol CBG	Il est le premier à avoir été identifié. C'est le premier cannabinoïde par la plante dans la voie de synthèse et le précurseur des autres cannabinoïdes. Son taux dans la plante est faible car il est normalement en grande partie métabolisé.
Type cannabichromène CBC	Au nombre de 5, ils font partie des trois cannabinoïdes primaires formés à partir du CBG.
Type cannabidiol CBD	Ce sont les principaux cannabinoïdes rencontrés dans le chanvre industriel. Ils font partie des trois cannabinoïdes primaires formés à partir du CBG.
Type Δ 9-tétrahydrocannabinol THC	9 cannabinoïdes de type THC ont été identifiés. C'est le principal principe actif psychotrope. A noter que les acides carboxyliques ne sont pas psychoactifs.
Type Δ 8-THC	Ce sont des métabolites du THC. L'activité psychoactive serait 20% inférieure à celle du THC.
Type cannabicyclol CBL	Ce sont des artefacts du CBC créés par la chaleur.
Type cannabinol et cannabiodiol CBN et CDND	Au nombre de 8, ce sont des métabolites de l'oxydation du THC et du CBD
Type cannabitriol CBT	Au nombre de 9, ils résultent de l'oxydation du THC par des groupements hydroxyles.
Type cannabielsoïne CBE	Ce sont des métabolites du CBD

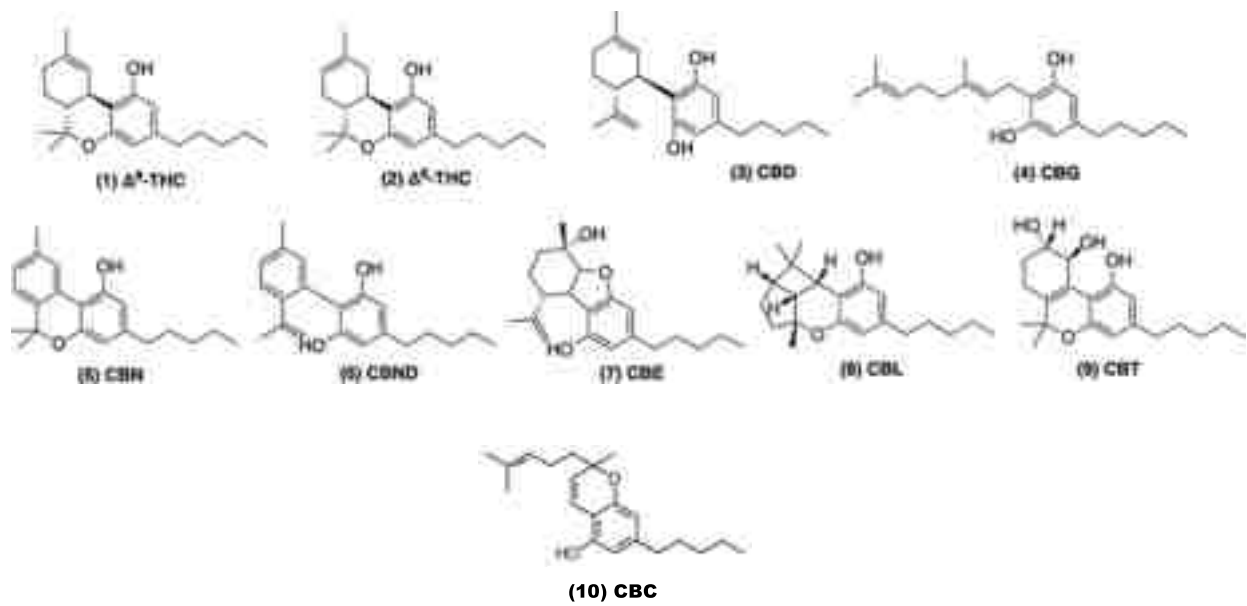


Figure 12 Structure des phytocannabinoïdes

Les cannabinoïdes ne sont pas répartis de manière égale dans toute la plante, les tiges et les graines n'en contiennent pas, les feuilles en contiennent en des proportions plus faibles et l'essentiel des cannabinoïdes est stocké dans les fleurs. On retrouve également une différence entre les plants mâles et les plants femelles, ces derniers contiennent beaucoup plus de cannabinoïdes.[11]

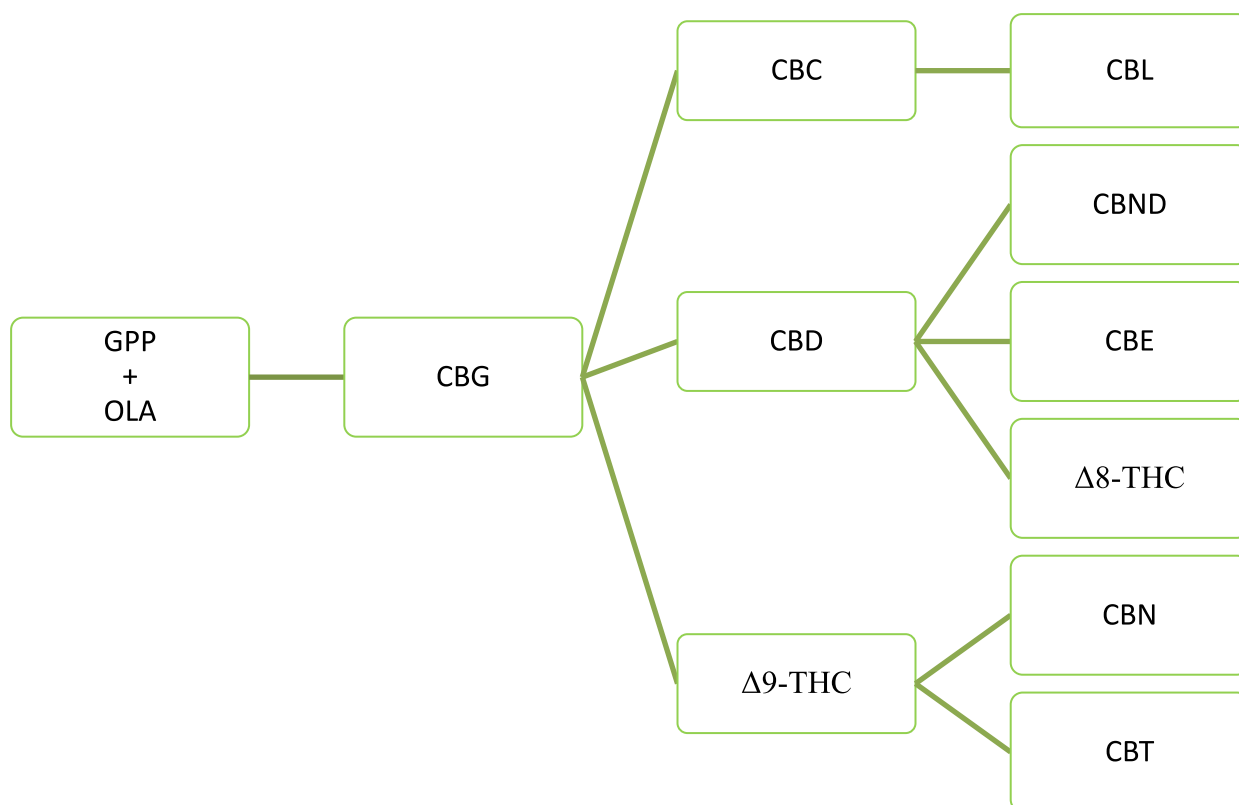


Figure 13 : Chaîne de synthèse des cannabinoïdes simplifiée

Concernant les terpénoïdes, les plus communs chez *Cannabis sativa* sont : l'alpha-pinène, le limonène, le bêta-myrcène, le *D*-linalol, l'oxyde de caryophyllène et le bêta-caryophyllène qui est celui dont le taux est le plus élevé. Ce sont également les terpénoïdes et leurs proportions qui détermineront la viscosité de la matière résineuse produite par les trichomes.

2. LE CBD

A. Structure chimique

Le cannabidiol est une molécule organique, de formule brute $C_{21}H_{30}O_2$, sa masse molaire est de 314.46 g/mol. On retrouve exactement les mêmes paramètres pour le THC ; cependant la disposition de la molécule est organisée différemment, il y a la formation d'un cycle supplémentaire que l'on nomme tétrahydropyrane (qui donnera le nom tétrahydrocannabinol). Bien que ces molécules soient proches, la disposition des atomes dans l'espace change la forme de la molécule et les interactions qu'elles auront avec leurs cibles ne seront donc pas similaires. C'est pourquoi le CBD ne possède pas l'effet psychoactif du THC par exemple.

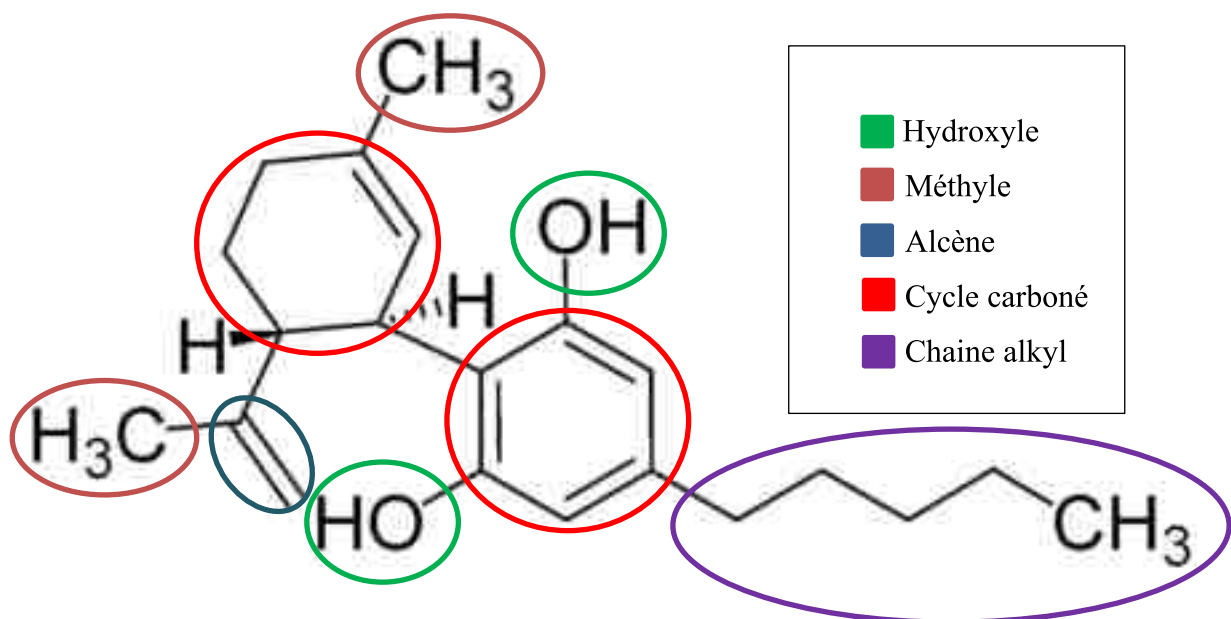


Figure 14 : Structure de la molécule de CBD

On peut voir sur la Figure 11 que la molécule de cannabidiol est composée de fonctions apolaires, hormis les deux fonctions hydroxyles. Cela en fait une molécule apolaire, qui sera donc liposoluble. Dans sa forme d'acide cannabidiolique, la molécule de CBD se voit greffer une fonction acide carboxylique en plus, qui disparaîtra avec la chaleur et la lumière pour donner le cannabidiol.

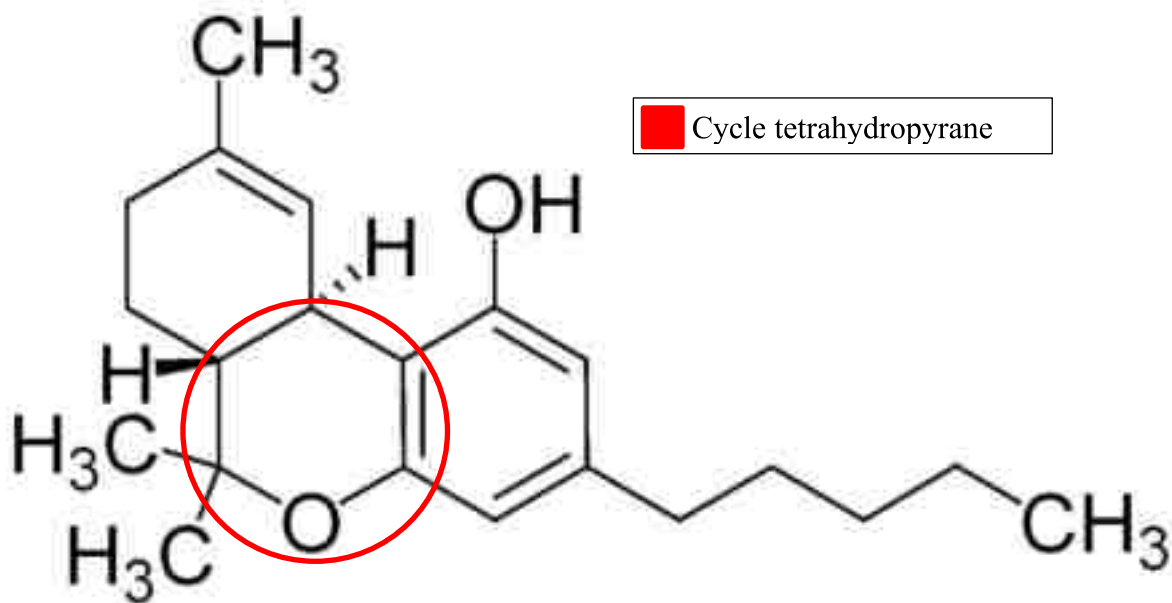


Figure 15 : Structure de la molécule de THC

B. Production

Il existe deux types de cannabidiol, celui d'origine naturelle et celui d'origine synthétique.

Le cannabidiol d'origine naturelle est dans un premier temps synthétisé par la plante sous la forme d'acide cannabidiolique (CBDA) à partir d'un précurseur qui est l'acide cannabigérolique (CBGA) qui est la forme acide du cannabigérol (CBG) et d'une enzyme, la CBDA synthase. Cette fonction acide sera éliminée, comme vu auparavant, via la chaleur et la lumière (le séchage de la plante) pour donner, le CBD, qui possède la majorité des propriétés.

Pour le cannabidiol d'origine naturelle on distingue trois catégories de produit qui sont en lien avec les différentes manières de production.

La première catégorie est l'extrait à spectre complet. Cet extrait va contenir l'ensemble des substances contenues dans la fleur, dont le THC. Il va être obtenu dans un premier temps via de la fleur dans des solvants organiques, en général de l'éthanol ou de l'hexane. On obtient donc après évaporation du solvant un extrait huileux.

Cette première étape peut également être réalisée via une autre technique, l'extraction au CO₂ supercritique. L'état supercritique est atteint lorsque l'on soumet un corps pur à une pression et une température supérieure à celles de son point critique. Il présente alors un comportement intermédiaire entre l'état liquide et l'état gazeux, avec des propriétés particulières : une masse volumique élevée comme celle des liquides, un coefficient de diffusivité intermédiaire entre celui des liquides et des gaz, et une faible viscosité. Le CO₂, dans sa phase supercritique, présente l'avantage d'être un solvant totalement neutre, non toxique, non polluant, non inflammable. Il peut être mis en œuvre à des températures voisines de l'ambiante (31°C) et à des pressions élevées mais facilement atteignables (74 bar).[12]

Cette méthode du CO₂ supercritique permet d'aller encore plus loin et de produire une huile de chanvre brute.

S'ensuit une deuxième étape que l'on nomme la *winterisation* qui va permettre via des glaçages l'élimination d'une grande partie des cires, pigments et dérivés phénoliques.

Enfin on va réaliser une dernière étape de décarboxylation pour passer toutes les formes acides, dont le CBDA, en forme neutre, dont le CBD et cela en chauffant l'huile à une température de 150°C.

Extraction par CO₂ supercritique (SCE)

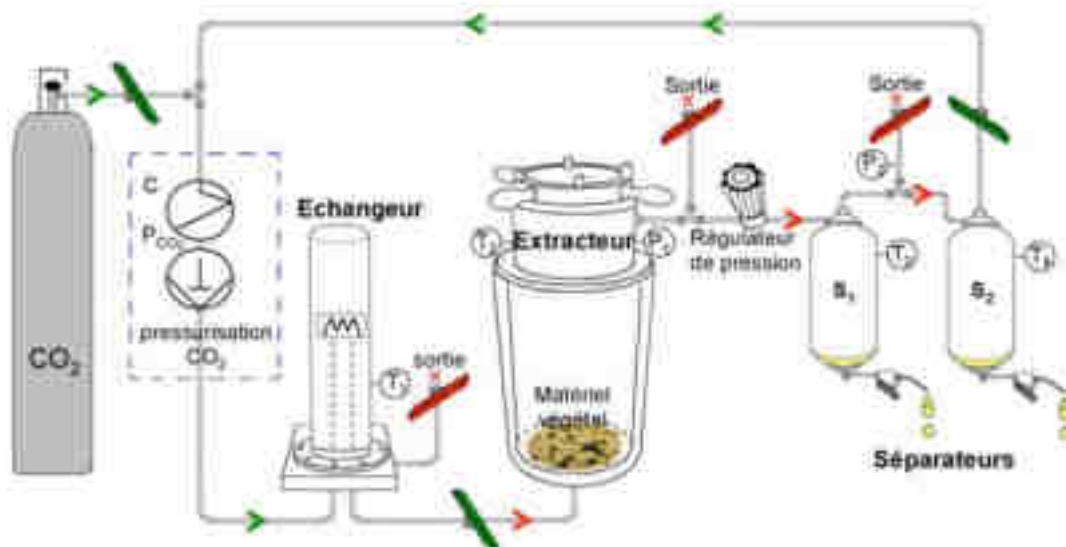


Figure 16 : Installation d'extraction par CO₂ supercritique

La seconde catégorie est l'extrait à spectre large, ce sont des extraits à spectre complet auxquels on va retirer le THC via des techniques de fractionnement par chromatographie.

Enfin la troisième catégorie sont les isolats. Ce sont des produits purifiés par des techniques de purification comme la distillation, la cristallisation et la chromatographie. Ils contiendront au final un minimum de 95% de CBD.

Concernant le CBD d'origine synthétique, il a pour avantage d'être quasiment pur, mais en contrepartie, les techniques utilisées le rendent cher à produire. Il peut être produit par trois méthodes.

Premièrement par biosynthèse, avec des levures *Saccharomyces cerevisiae* génétiquement modifiées pour produire du THCA et du CBDA à partir d'un sucre, le galactose. Il ne reste ensuite plus qu'à purifier et à chauffer les produits obtenus pour obtenir les formes neutres THC et CBD. Néanmoins, les rendements de cette technique sont faibles et devront être augmentés pour soutenir la concurrence des techniques d'extraction du CBD naturel.

Deuxièmement par hémisynthèse ; on part d'une molécule naturelle, le limonène présent dans l'essence d'orange qu'on va transformer en menthadiénol (Figure 16) auquel on va ajouter de l'olivétol (dont on aura préalablement protégé les sites de liaisons non désirés pour que la liaison se fasse à l'endroit souhaité) pour former le CBD (Figure 17).

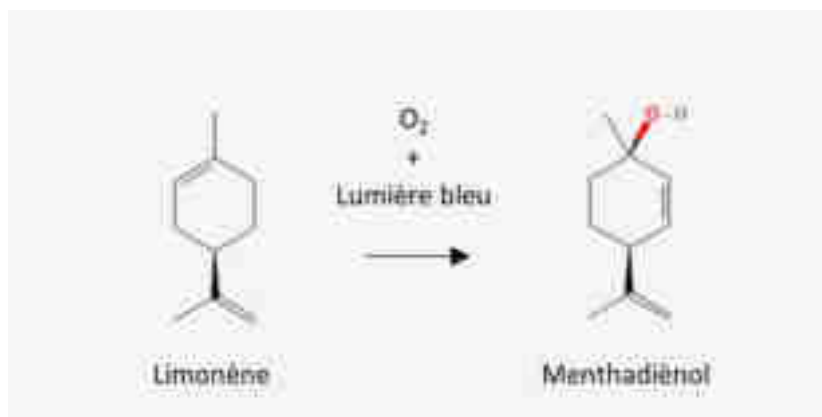


Figure 17 Hémisynthèse du CBD, formation du menthadiénol

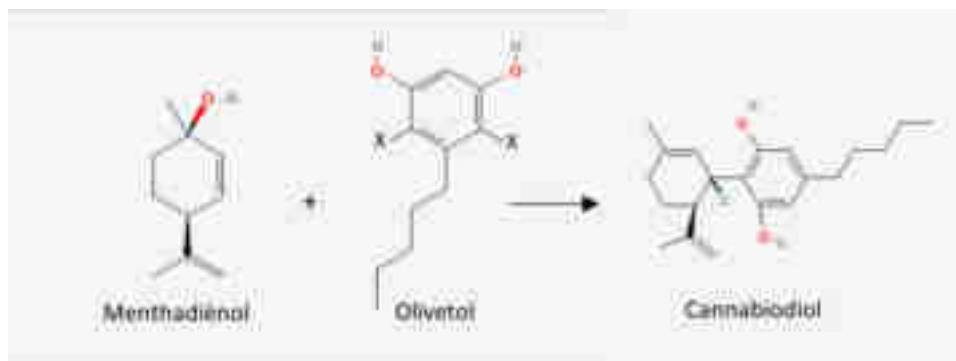


Figure 18 Hémisynthèse du CBD, formation du CBD

Troisièmement par synthèse totale via synthèse chimique en flux ; cette technique développée récemment pourrait avoir un rendement de 55% et un temps de réaction très court, de l'ordre de 7min.

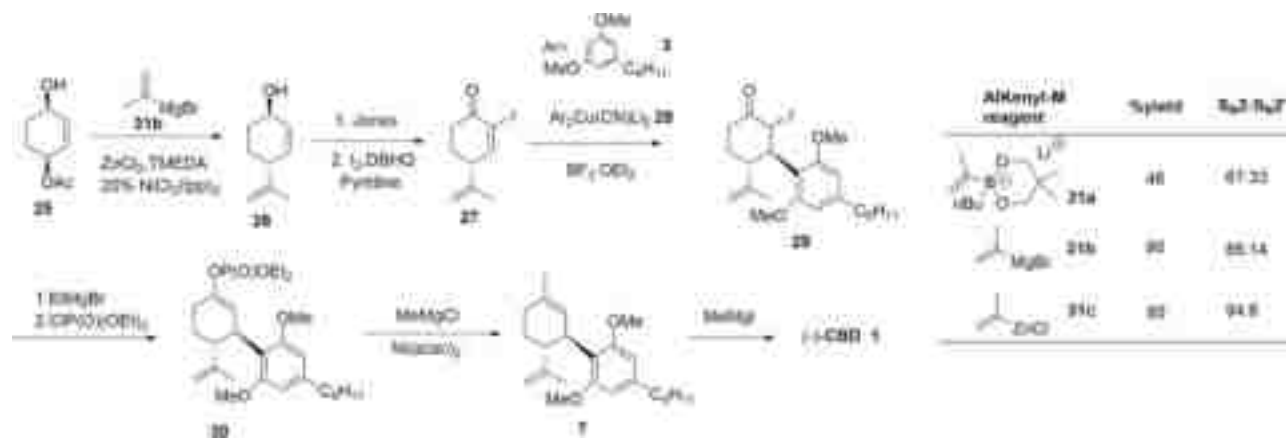


Figure 19 Synthèse totale du CBD [13]

C. Mécanisme d'action

a. Le système endocannabinoïde

A la suite de l'identification et de la purification du principe actif du cannabis, le THC, dans les années 1960, la chimie autour des cannabinoïdes connut un grand développement, cependant les mécanismes d'actions de ces composés restait obscur. Les chercheurs se mirent à tenter d'identifier une potentielle cible biologique. Au début des années 1990 l'identification d'un premier récepteur au THC marque la première étape de la découverte d'un système de signalisation. En effet s'il existe un récepteur à un composé exogène d'origine végétale, il doit exister un ou des agonistes ou antagonistes endogènes voire d'autres récepteurs ; et ce système est le système endocannabinoïde.

Le système endocannabinoïde est un système de signalisation endogène primitif qui a été conservé au cours de l'évolution et qui se retrouve chez tous les vertébrés. Il est impliqué dans de très nombreuses fonctions physiologiques comme la fonction immunitaire, la régulation de l'appétit, le métabolisme, la plasticité neuronale, la mémoire, la douleur, le sommeil, la régulation des émotions, etc. [14]

Le système endocannabinoïde chez l'homme est composé de deux principaux récepteurs :

- Le récepteur CB1, le premier récepteur isolé en 1990 dans une cellule neuronale clonée. C'est un récepteur transmembranaire à 7 domaines couplé aux protéines G (RCPG), qui est ubiquitaire mais à une forte prévalence dans le système nerveux central et périphérique. Cette répartition rend bien compte de ce rôle dans des fonctions comme la mémoire, le contrôle du mouvement la régulation de l'appétit, la gestion des émotions, du sommeil et de la douleur. Cela peut être corrélé avec les effets cliniques observés après l'absorption de THC.[14]
- Le récepteur CB2, isolé en 1993 dans une cellule de rate de rat, est également un récepteur transmembranaire à 7 domaines couplé aux protéines G (RCPG) qui présente 44% d'homologie avec CB1. Il est quant à lui totalement absent du système nerveux central. Il est surtout retrouvé au niveau des organes du système immunitaire, comme dans la rate ou les ganglions lymphatiques ainsi qu'au niveau des cellules du système immunitaire comme les lymphocytes B et T et les macrophages. Du fait de cette répartition il joue essentiellement un rôle dans la modulation de système immunitaire et dans la modulation de l'inflammation. [14]

En plus des récepteurs que nous venons d'évoquer le système endocannabinoïde comprend des ligands endogènes qui sont les endocannabinoïdes. Ce sont des ligands très particuliers puisque qu'ils sont dérivés d'acide gras à longue chaîne, en particulier l'acide arachidonique. Cette nature fut le principal frein à leur identification puisque jusqu'alors aucune substance biologiquement active n'était dérivée d'un acide gras.

Le premier endocannabinoïde fut découvert en 1992, il s'agit de l'*N-arachidonoyléthanolamine* (AEA) baptisé anandamide, contraction du mot *ananda*, qui signifie bonheur suprême en sanskrit et du mot amide du fait de sa structure chimique. C'est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2. Il est présent dans le système nerveux à des concentrations comparables à la dopamine ou la sérotonine.

Le deuxième endocannabinoïde, le *2-arachidonyleglycérol* (2-AG), fut quant à lui découvert en 1995, et trois autres de plus dans lui années qui suivirent, le *2-arachidonyle-glyceryl ether* (noladine, 2-AGE), le *0-arachidonoyl-ethanolamine* (virhodamine) et la *N-arachidonoyl-dopamine* (NADA).

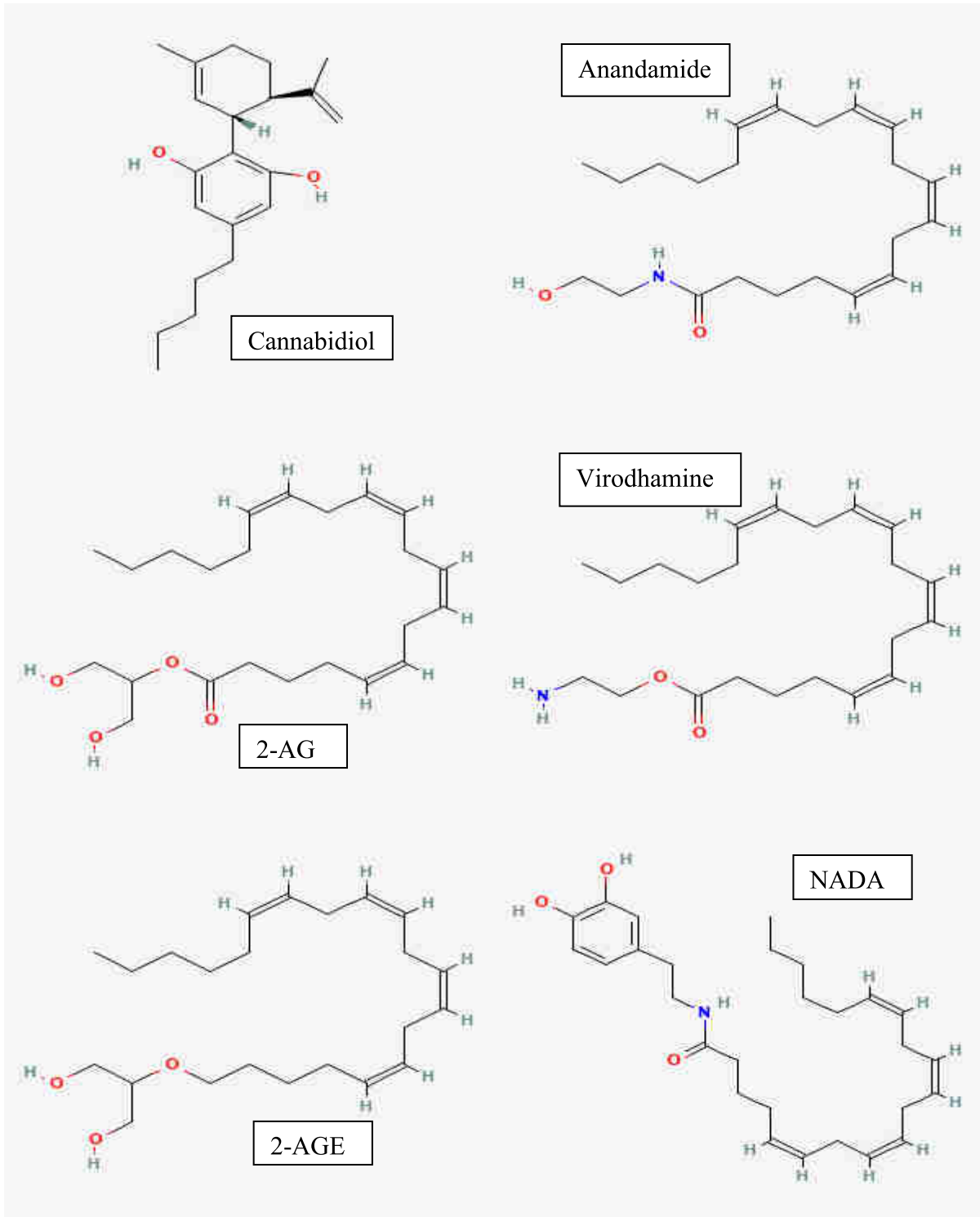


Figure 20 Structure moléculaire du CBD et des endocannabinoïdes

Les endocannabinoïdes agissent donc sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. Plus précisément, le 2-AG stimule les deux récepteurs de façon équivalente ; l'anandamide, le NADA et le 2-AGE ont une plus grande sélectivité pour CB1 et la virodhamine est plus sélective pour CB2.

Les récepteurs aux cannabinoïdes étant des RCPG, la liaison d'un ligand va provoquer un signal qui sera transmis par la liaison à des protéines G. CB1 se couple aux protéines G de type Go et Gi et CB2 préférentiellement à Go. Il en découlera l'activation de trois grandes voies de signalisation intracellulaire qui sont la voie de l'adénylate cyclase, la voie des protéines kinases activées par agents mitogènes (MAP Kinases) et les canaux ioniques.

Le CBD ne présente qu'une très faible affinité pour les récepteurs CB1 ce qui explique qu'il ne présente pas les mêmes effets psychoactifs que le THC. Il va cependant inhiber l'activité d'une enzyme, la Fatty Acide Amide Hydrolase (FAAH). Autre composant du système endocannabinoïde, cette enzyme a pour rôle d'hydrolyser l'anandamide en acide arachidonique et éthanolamine et de permettre la régulation des taux d'anandamide et du signal qui en résulte.

L'inhibition de la FAAH par le CBD aura pour résultat une augmentation des taux d'anandamide qui est sélective de CB1, et donc une exacerbation des effets de la stimulation de ce récepteur. [15]

Le CBD active partiellement le récepteur CB2. En l'activant lors de processus inflammatoire il participerait à un processus anti-inflammatoire en bloquant la migration des cellules de l'inflammation et en inhibant la libération de cytokines pro inflammatoire et favorisant la libération de cytokines anti-inflammatoires. [16]

b. Autres récepteurs cibles

Au fur et à mesure des recherches et des criblages, d'autres cibles au CBD ont été découvertes et cela en dehors du système endocannabinoïde. Voici présentées dans la Figure 17 les cibles les plus prometteuses pour lesquelles des études ont été réalisées. Cependant on ne cesse de découvrir de nouvelles cibles, et cela rend les recherches sur de futurs potentiels thérapeutiques plus fastidieuses.

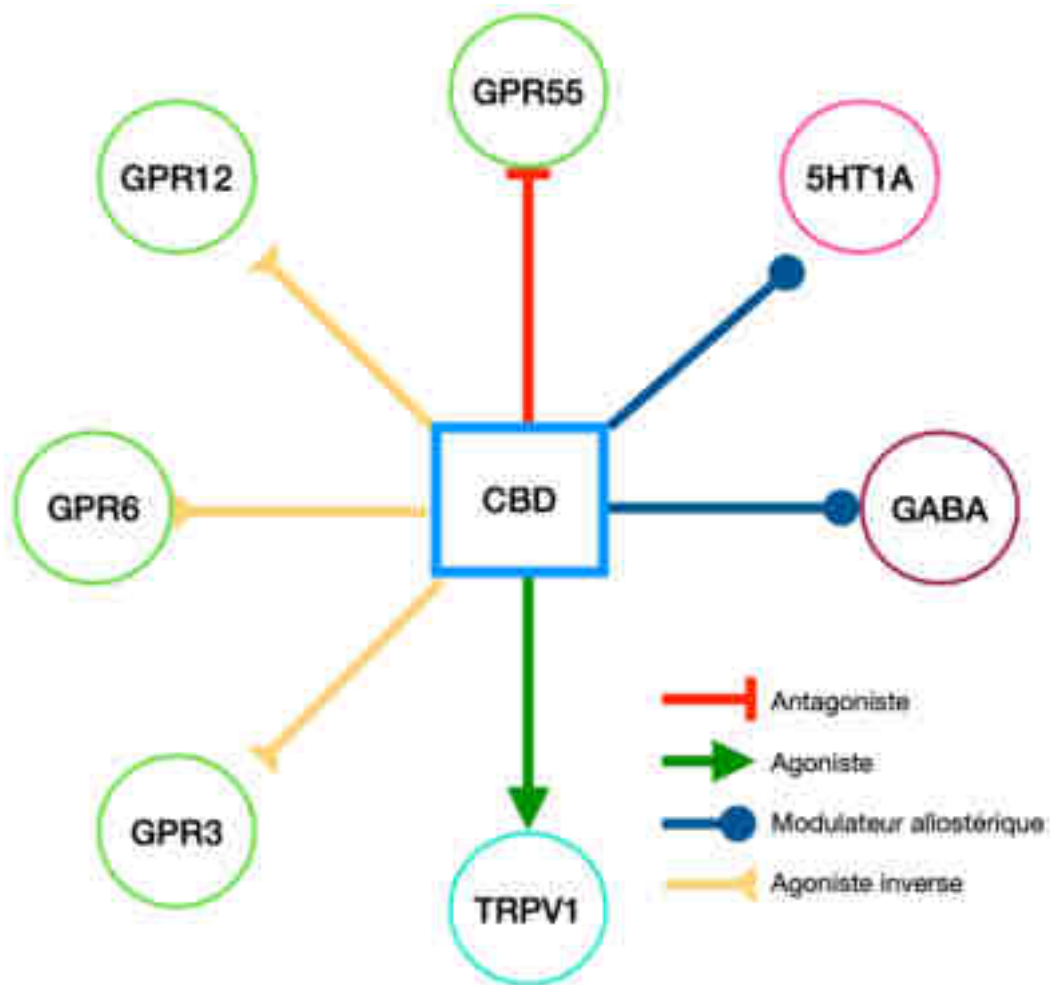


Figure 21 Autres récepteurs cibles du CBD

L'action du CBD sur le récepteur TRPV1 est l'une des plus étudiées. TRPV1 est un est récepteur canal jouant un rôle clé dans la signalisation de la douleur, notamment dans la perception des stimuli nociceptifs. Une étude *in vitro* réalisée en 2020 a montré que l'activation du récepteur TRPV1 par le CBD permettait de désensibiliser les neurones nociceptifs. Cela ouvrirait des potentiels thérapeutiques dans le traitement de la douleur aiguë et chronique. [17]

D. Pharmacocinétique

a. Les différentes voies d'administration

Le CBD est une substance lipophile, comme nous l'avons vu lors de l'analyse de sa structure chimique. Il aura donc une faible capacité à se solubiliser dans les milieux aqueux, ce qui va significativement réduire son absorption gastro-intestinale. Sa biodisponibilité par voie orale est donc faible, de l'ordre de 6% à 10%. Cependant il été montré que la prise de CBD par voie orale lors d'un repas riche en graisse peut multiplier sa concentration plasmatique maximale par 5 et son aire sous la courbe par 4.[18] Il a également été observé une augmentation de la concentration plasmatique maximale lors d'une administration concomitante avec de l'alcool, jusqu'à plus de 60%. Cependant le CBD subit un effet de premier passage hépatique lorsqu'il est administré par voie orale ce qui diminue également sa concentration plasmatique finale après absorption.

Pour limiter cet effet de premier passage hépatique la voie intra-nasale ou la voie sublinguale peuvent être utilisées. Ces voies permettent également d'améliorer la vitesse d'absorption. En effet pour la voie sublinguale la concentration plasmatique maximale est atteinte en 45min – 120min contre 2.5h – 5h par voie orale. On a également été observé que l'administration sublinguale après la prise d'un repas permettait d'augmenter la concentration plasmatique maximale de 3.3 à 5.1 fois pour le CBD. [19]

La voie inhalée est celle qui présente la meilleure biodisponibilité, pouvant atteindre 40% avec des fleurs séchées vaporisées. Elle permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique et d'atteindre la concentration plasmatique maximale entre 5min et 17min. Cependant cette voie d'administration peut présenter une grande variabilité, car elle dépend dans un premier temps du dispositif de vaporisation et dans un deuxième temps des modalités d'utilisation de ce dispositif par le patient.

La voie transdermique quant à elle est une voie prometteuse qui est l'objet de nombreux travaux, car elle permettrait avec des formulations adaptées, d'obtenir une absorption supérieure à la voie orale. [20]

b. Distribution

Après absorption 94% du CBD et de ses métabolites de phase I (métabolite après premier passage hépatique) se fixe aux protéines plasmatiques avec une liaisons préférentielle à l'albumine. De par ses caractéristiques lipophiles le CBD peut pénétrer directement dans la cellule sans l'aide de transporteurs spécifiques. Le volume de distribution moyen du CBD est estimé à 27L/Kg, cela est comparable au volume de distribution moyen de l'amoxicilline, ce qui suggère une importante distribution du CBD. De plus, les caractéristiques lipophiles du CBD font qu'il se retrouve facilement stocké au niveau du tissu adipeux, cela peut expliquer la durée de la demi-vie plasmatique du CBD qui est de 56-61 heures (pour une administration 2 fois par jour pendant 7jours), voire plus en fonction de la fréquence des prises et de la durée.[18]

c. Métabolisme

Après absorption le CBD est métabolisé au niveau du foie par des enzymes qui sont les cytochromes CYP 450 et les glucuronyl-transférase (UGT). (31)
Le CBD est dans un premier temps majoritairement métabolisé par les CYP450 en 7-OH-CBD qui est son métabolite actif de phase I. Ces métabolites de phase I vont ensuite subir un métabolisme de phase II par les UGT. Ces métabolites de phase II seront excrétés principalement dans les fèces.

d. Elimination

Comme vu précédemment la demi-vie du CBD est comprise entre 56 et 61h. Mais elle peut varier en fonction des individus, selon leur âge, leur masse graisseuse, leur métabolisme hépatique. Il faudra donc entre 2 à 3 semaines au corps humain pour éliminer complètement le CBD.

L'excrétion se fait donc majoritairement via les fèces, l'élimination rénale étant minoritaire.

Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère peuvent présenter des concentrations sanguines de CBD plus élevées que la normale en raison d'une difficulté à le métaboliser et à l'éliminer.

Dans ce cas les posologies devront être revues à la baisse.

E. Les effets physiologiques du CBD

a. Anxiété et sommeil

Dans les propriétés attribuées au CBD, on retrouve le plus fréquemment l'anxiété et les troubles du sommeil. La grande majorité des produits contenant du CBD sur le marché sont des produits utilisés à des fins de réduction de l'anxiété et d'amélioration du sommeil.

Les troubles de l'anxiété sont les troubles psychiques qui ont la plus grande prévalence au cours de la vie. On estime que près de 9 personnes sur 10 en France avouent subir du stress au quotidien.[21]

L'anxiété est un trouble émotionnel caractérisé par des sentiments de tension, des pensées et des changements tels que l'augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.[22]

L'activité anxiolytique du CBD s'expliquerait par deux mécanismes. Premièrement via l'activation du récepteur CB1 de manière indirecte. Comme nous l'avons vu, le CBD inhibe la FAAH, ce qui a pour conséquence d'augmenter les taux d'anandamide qui est agoniste de CB1. Deuxièmement via l'activation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A, qui est une cible anxiolytique établie avec des médicaments présents sur le marché comme la buspirone, agoniste du récepteur 5-HT1A.[23] Ces deux mécanismes peuvent corrélérer et expliquer l'activité anxiolytique du CBD.

Des études cliniques *in vivo* ont été menées à ce sujet et ont montré des résultats concluants. En 2010, une étude en double aveugle croisée a étudié les effets neuronaux du CBD sur l'anxiété pathologique humaine. Chez les sujets ayant reçu une dose de 400mg de CBD par voie orale, l'anxiété a été significativement réduite par rapport au groupe placebo. [24] De plus, une étude en double aveugle contrôlée versus placebo a été menée pour comparer les effets du CBD sur des volontaires sains soumis à un test de stress. Dans cette étude, quatre groupes indépendants ont été appelés à recevoir le placebo, le CBD (300 mg), le diazépam (10 mg) et l'ipsapirone (5 mg). Les résultats ont révélé que le traitement par CBD permet de diminuer l'anxiété après le test. [25]

Concernant le dosage en CBD, des études montrent une courbe dose/réponse en forme de U, cela signifierait que les faibles et forts dosages n'auraient pas d'impact sur l'anxiété. Par exemple, dans une

étude en double aveugle, 57 patients sains ont reçu des doses de 150mg, 300mg et 600mg de CBD et ont été soumis à un test de stress. La cohorte ayant eu 300mg de CBD a eu une diminution significative de l'anxiété pendant le test. La cohorte ayant eu 150mg a eu cependant une diminution significative de l'anxiété après le test. La cohorte ayant eu 600mg cependant n'a pas eu de diminution significative. Ce mécanisme n'est pas totalement expliqué mais serait dû à l'activation du récepteur TRPV1 par des doses plus élevées de CBD qui auraient des effets anxiogènes ou qui entraveraient l'effet anxiolytique par libération de glutamate, un neurotransmetteur excitateur du système nerveux. [26]

Pour les faibles doses de CBD, aucune étude n'a été réalisée chez des patients sains, en comparaison avec un placebo ou d'autres molécules. Cela reste une piste de recherche.

Les troubles du sommeil sont quant à eux également très répandus, on estime que 1 français sur 3 souffrirait d'insomnie. L'insomnie peut survenir à tout moment, à l'endormissement, au milieu de la nuit, au matin, voire toute la nuit. Elle peut être liée à d'autres facteurs psychiques comme l'anxiété ou la dépression ou à des facteurs environnementaux comme le bruit ou la literie. [27]

Le mécanisme d'action qui serait à l'origine de l'amélioration du sommeil serait l'action du CBD sur les récepteurs du GABA. En effet une étude *in vitro*, a montré que le CBD serait un modulateur allostérique du GABA, tout comme les benzodiazépines par exemple. Cette étude montre également que le 2-AG et l'anandamide sont également des modulateurs allostériques du GABA. Et pour rappel, le CBD augmente les taux de 2-AG et d'anandamide via l'inhibition de la FAAH. [28]

Or, à ce jour les études *in vivo* sur modèle animal ou clinique humain, analysant l'efficacité du CBD sur la durée et la qualité du sommeil font défaut. Et pourtant le CBD est généralement considéré dans la population comme utile pour améliorer les troubles du sommeil, cela peut provenir de l'amalgame entre CBD et *Cannabis sativa*, lequel est décrit dans la culture populaire comme favorisant le sommeil. Cependant comme nous l'avons vu précédemment le CBD peut réduire l'anxiété et celle-ci peut être la cause d'insomnie. Le CBD peut donc en ce sens améliorer le sommeil.

b. La douleur

La réduction de la douleur et de l'inflammation est une autre propriété attribuée au CBD. Un certain nombre de produits contenant du CBD évoque cette vertu.

La douleur est une sensation qui est universelle et qui reste pourtant un phénomène très complexe, qui fait intervenir des récepteurs à travers tout l'organisme, des nerfs pour transmettre l'information et puis le cerveau qui permet de recevoir, d'analyser et de traiter cette information. [29]

Le CBD aurait des vertus sur les douleurs neurologiques et sur les douleurs inflammatoires. Les mécanismes d'action ne sont cependant pas bien connus et il n'y a que très peu d'études sur le sujet.

On pense que l'effet antidouleur neurologique du CBD serait lié à son action indirecte sur le récepteur CB1, sachant que la région mésencéphalique et la moelle épinière, deux régions impliquées dans la réception de la douleur, sont très riches en récepteurs CB1. [30]

D'autres recherches se tournent vers les RCPG orphelins notamment les GPR3, GPR 6, et GPR12 qui seraient impliqués dans le développement de la douleur neuropathique et dont le CBD est un agoniste inverse. [31,31,32]

Les vertus sur les douleurs inflammatoires seraient liées à l'activation du récepteur CB2. Le récepteur CB2 est présent sur les monocytes, les lymphocytes T et B. Son activation aurait un effet anti-inflammatoire en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α and IL-17A, en augmentant la production de cytokines anti-inflammatoires comme IL-10 et IL-4.[33]

Une étude *in vitro* réalisée en 2017, sur des cellules intestinales de patients atteints de cancer ou de maladie inflammatoire digestive, a montré que le CBD a permis de réduire les taux de cytokines pro-inflammatoires et que ce processus est bloqué par un antagoniste du récepteur CB2. [34]

Une seconde étude *in vitro* menée en 2022, sur des cultures de macrophage, exposés à des lipopolysaccharides (antigène bactérien stimulant la réponse immunitaire), a montré que le CBD permettait de réduire la production d'IL-6 et de TNF- α de manière équivalente à la dexaméthasone, un corticoïde anti-inflammatoire. [35]

Quelques études *in vivo* ont été réalisées. Notamment en 2020, lors d'une étude en double aveugle, 29 patients âgés entre 35 ans et 79 ans et souffrant de douleur neuropathique périphérique ont reçu du CBD

par voie topique à raison de 250mg 4 fois par jour pendant 4 semaines ou un placebo. Il a été observé une réduction des douleurs, des sensations de froid ou de démangeaison dans le groupe ayant reçu du CBD comparé au placebo. [36]

Une seconde étude en double aveugle, réalisée en 2022 dans laquelle 18 patients souffrant d'arthrose ont reçu du CBD par voie topique 2 fois par jour pendant 2 semaines via une crème dosée à 6.2 mg/ml en CBD ou un placebo. Il a été noté une réduction de la douleur dans le groupe traité par CBD.

Ces études concernant le CBD par voie topique se montrent intéressantes, cependant il est difficile d'appréhender la dose de CBD administrée. [37]

Il existe une étude en double aveugle, menée en 2022, comportant 129 patients atteint d'arthrose ou de psoriasis rhumatismal ayant reçu 20 à 30 mg par jour de CBD par voie orale pendant 12 semaines ou un placebo. Il n'a été démontré aucune amélioration de la douleur entre le CBD et le placebo.[38]

Cela remet donc en cause l'efficacité du CBD à faible dose par voie orale en tant que antidouleur.

c. L'épilepsie

Le CBD possède des propriétés anti-convulsivantes. C'est d'ailleurs à ce jour la seule indication pour laquelle un médicament à base de CBD possède une AMM.

Il y a deux indications dans cette AMM :

- « En association au clobazam, dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus » [18]
- « Dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus » [18]

L'effet antiépileptique du CBD serait dû à son action désensibilisante du récepteur TRPV1 qui permettrait une normalisation du calcium intracellulaire. Le CBD inhiberait également le récepteur canal T-Type Ca^{2+} qui régule également le calcium intra cellulaire et l'excitabilité neuronale. Le CBD participerait donc à une diminution de l'excitabilité neuronale par régulation du calcium intracellulaire. [39]

De nombreuses études cliniques ont été réalisées sur ce sujet notamment dans le cadre de l'obtention de l'AMM pour l'Epydiolex®. Il a été montré que le CBD était bien un antiépileptique efficace dans le traitement de la SLG, du SD et de l'épilepsie dans la STB. [40–42]

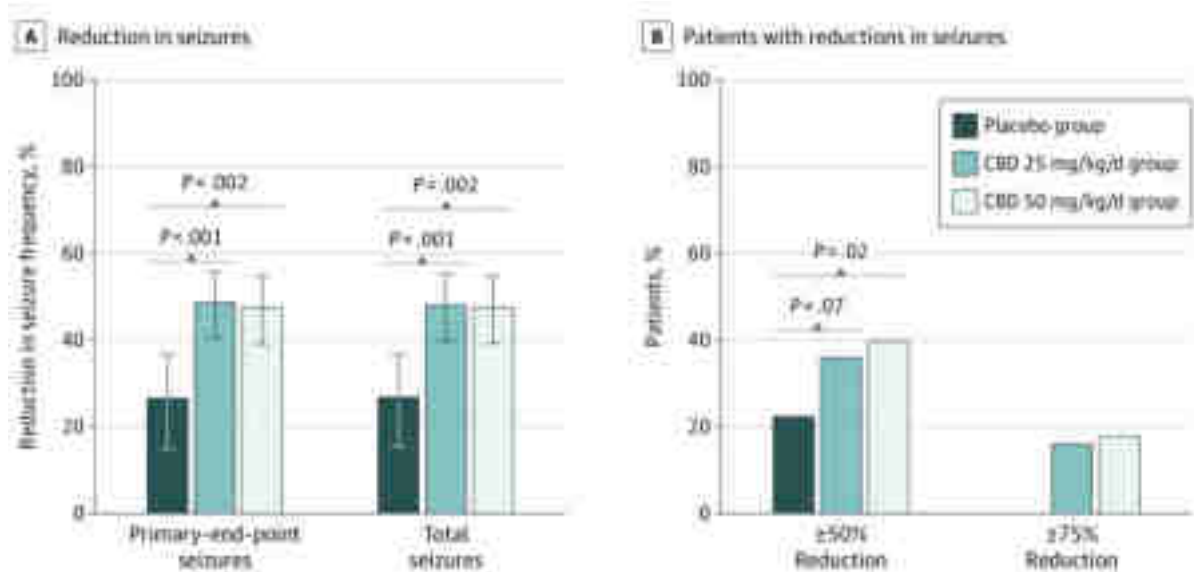


Figure 22 Effet du CBD sur la fréquence des crises convulsives dans la STB[42]

F. Risques

Le CBD n'est pas un composé anodin. Son administration comporte des risques d'apparition d'effets secondaires et d'interaction avec d'autres composés. Les études de toxicologie réalisées dans le cadre de la demande d'AMM pour le médicament Epydiolex® a montré l'apparition d'effets secondaires très fréquents dès 10 mg/kg/j tels que : une baisse de l'appétit, une somnolence, des diarrhées, des vomissements, de la fièvre, de la fatigue. D'autres effets indésirables fréquents sont décrits tels que : une irritabilité, de la toux, des nausées, des éruptions cutanées.[18] Des atteintes hépatocellulaires ont également été mises en évidence, avec une augmentation des transaminases ALAT/ASAT jusqu'à trois fois supérieure à la normale à partir de 5mg/kg/jour. [43]

L'administration de CBD avec d'autres composés peut également être source d'interactions. Comme nous l'avons vu le CBD est un substrat de cytochromes 450, notamment du CYP3A4 et du CYP2C19. Une administration concomitante avec des médicaments inhibiteurs du CYP3A4 comme le kétoconazole, la clarithromycine ou le ritonavir, peut donc entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de CBD et donc potentiellement augmenter la survenue d'effets indésirables. Au contraire, l'administration concomitante avec des médicaments inducteurs du CYP3A4 comme le phénobarbital, la rifampicine ou la carbamazépine va réduire les concentrations plasmatiques du CBD et donc potentiellement réduire son activité. En parallèle le CBD est lui-même un inhibiteur des CYP2C19, CYP2D6 et CYP2C9, qui sont responsables de la dégradation d'antiépileptiques comme le clobazam, d'antidépresseurs comme les ISRS, le IMAO ou les antidépresseurs tricycliques, les médicaments anti-coagulant anti vitamine K comme la Warfarine, les antiarythmiques comme l'amiodarone ou les immunosuppresseurs comme le tacrolimus. [44]

Des études ont été mises en place pour tenter de déterminer une dose minimale provoquant des interactions médicamenteuses. Pour cela, on utilise un indicateur pharmacocinétique qui est l'aire sous la courbe hépatique, AUC_{hep} , qui est le rapport calculé entre l'aire sous la courbe AUC et l'estimation du pic de concentration libre intra-hépatocytaire de la substance. On estime qu'une interaction est pertinente lorsque l' AUC_{hep} est supérieur à 2 et au-dessus de 5 elle est considérée comme forte.

Lors d'une étude sur l'expérimentation du cannabis médical, l'ANSM fournit les valeurs de AUC_{hep} trouvées *in vivo*, chez l'humain, pour une dose de 120 mg/jour de CBD.

CYP	AUCR _{hep} 800 mg/j	I/Ki 800mg/j	I/Ki 120 mg/j	AUCR _{hep} 120 mg/j
1A2	7.38	6.38	0.957	1.96
3A4	9.24	8.24	1.236	2.24
2B6	12.26	11.26	1.689	2.69
2C9	9.24	8.24	1.236	2.24
2C19	16.32	15.32	2.298	3.30
2D6	11.94	10.94	1.641	2.64
2E1	37.47	36.47	5.4705	6.47

Figure 23 Inhibition induite par une dose orale de 120mg de CBD sur les cytochromes [45]

On voit que pour tous les cytochromes, excepté le CYP2E1, l'AUC_{hep} est inférieur à 5. L'ANSM conclut que les interactions entre le CBD et les cytochromes à la dose de 120 mg/jour sont très faibles, excepté pour le CYP2E1. [45] Le CYP2E1 est le cytochrome permettant de métaboliser l'alcool. L'administration concomitante de CBD et d'alcool entrainerait donc une augmentation des taux plasmatique d'alcool.

Au vu des possibles effets indésirables dus au CBD, certains chercheurs ont travaillé à proposer une dose de sécurité, qui permettrait de limiter l'apparition de ces effets indésirables et de ces interactions. Cette dose pourrait idéalement être utilisée dans les compléments alimentaires ou denrées alimentaires dans l'optique de protéger les consommateurs par exemple.

En 2023 une équipe s'est fondée sur des données d'études cliniques et de l'European Food Safety Authority (EFSA) pour proposer une dose journalière de CBD adaptée aux compléments alimentaires. L'étude clinique en question avait relevé l'apparition de troubles hépatiques à hauteur de 6.8% dans les 120 participants ayant reçu une dose de CBD de 300mg/jour pendant 28 jours, ce qui représente une dose de 4.3 mg/kg/jour pour un adulte de 70 kg. En appliquant un facteur d'incertitude de 30 à cette dose, ils obtiennent une valeur de référence de 0.14 mg/kg/jour et proposent une dose maximale journalière à 10 mg/jour. [46]

Un peu plus tard, dans l'année 2023, une autre équipe revient sur ces résultats en incluant un plus large panel d'études toxicologiques humaines dont certaines incluant des sous populations sensibles notamment aux effets hépatiques. De là ils ont proposé d'appliquer à la dose de 4.3 mg/kg/jour un facteur d'incertitude de 10, ce qui amène à une dose maximale journalière de 0.43 mg/kg/jour soit une dose maximale journalière de 30 mg pour un adulte de 70 kg. Par définition, cette dose maximale journalière serait en théorie destinée à s'appliquer à tous les individus de la population générale, y compris tous les états physiologiques et les personnes enceintes et allaitantes. Cette étude propose de porter la dose journalière maximale en CBD à 70mg/jour pour les adultes en bonne santé, à l'exception des personnes qui sont enceintes, allaitantes, traitées ou ont été diagnostiquées avec n'importe quelle maladie, ou qui prennent actuellement des médicaments. [47]

En ce qui concerne le THC, l'EFSA a communiqué une teneur maximale par produit, à savoir 3 mg/kg de THC dans les graines de chanvre et les produits qui en sont dérivés soit une teneur de 0.03%. A cela s'ajoute une dose maximale journalière de 1 µg/kg de masse corporelle en THC. Ces doses sont inscrites au Règlement (CE) 2022/1393 du 11 août 2022. [48]

II. LEGISLATION

1. ASPECT REGLEMENTAIRE DES PRODUITS DE SANTE

A. Médicaments

Selon l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique, le médicament est défini comme : « une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».[49]

Une des principales idées derrière cette définition est, l'effet thérapeutique. En effet, les notions de propriétés curatives (restaurer, modifier, corriger une fonction physiologique, action pharmacologique, immunologique, métabolique) se retrouvent dans la définition de l'effet thérapeutique. L'effet thérapeutique est une amélioration mesurable de l'état de santé en rapport à l'utilisation d'une substance, *a priori* explicable par une ou plusieurs propriétés pharmacologiques, immunologiques, métaboliques. L'une des principales caractéristiques d'un médicament est donc d'induire un effet thérapeutique.

On peut noter que cette définition apporte deux nuances, celle du médicament par présentation, « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés ... » et celle du médicament par fonction, « toute substance ou composition pouvant être utilisée [...] en vue... ». Autrement dit, aux yeux de la loi, le simple fait de présenter un produit comme un médicament, suffit à le catégoriser comme tel et donc ce produit devra répondre aux exigences qui en découlent.

La dernière modification de cette définition date de 2007 avec l'ajout d'un alinéa dans l'article 3 de la Loi n°2007-248 « [...] Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. ». Cette interprétation extensive de la notion de médicament vise à protéger le

consommateur des autres produits de santé comme les cosmétiques ou les compléments alimentaires.[50]

Les médicaments sont classés en deux catégories, les médicaments à prescription obligatoire et les médicaments sur prescription facultative. Les règles de leur mise à disposition auprès du patient diffèrent en fonction de leur catégorie, cependant ils répondent aux mêmes exigences de sécurité et de qualité.

Ces exigences sont définies par l'Autorisation de Mise sur le Marché ou AMM. En France un médicament doit avoir obtenu son AMM pour être commercialisé sur le marché. Cette AMM est délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ou par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). [51] Les exigences demandées par l'AMM sont regroupées en trois parties :

- La qualité, qui comporte les renseignements liés à la fabrication et aux procédures de contrôle qualité de la substance active et du produit fini.
- La sécurité, qui recueille les études sur de potentiels effets indésirables et leur fréquence mais aussi sur la pharmacologie et la pharmacocinétique de la substance active.
- L'efficacité, qui rassemble les données des études cliniques menées sur l'homme malades ou sain.

L'étude de ce dossier permettra d'établir le rapport bénéfice risque et de définir les conditions d'utilisation du médicament en vue de sa commercialisation.

B. Dispositifs médicaux

Selon l'article L.5211-1 du CSP(31) définit le Dispositif Médical comme suit « tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Constitue également un Dispositif Médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés Dispositifs Médicaux Implantables Actifs. »

Cette définition a évolué en 2017 avec le Règlement relatif aux DM CE 2017/745. Ce nouveau règlement n'apporte pas de profonde modification mais élargit le champ d'application qui couvre désormais les DM, leurs accessoires et des produits sans finalité médicale, mais à finalité esthétique. Il permet également de rendre la finalité médicale plus explicite.

Les DM sont classés en quatre classes selon le risque potentiel pour la santé du patient, du personnel soignant ou de toute personne intervenant lors de l'utilisation du produit. Par niveau de risque croissant voici les quatre classes : I, IIa, IIb, et III. En fonction de la classe à laquelle le dispositif appartient, les méthodes d'évaluations de la conformité et la documentation à fournir par le fabricant seront différentes. Il faut noter que si un DM répond à plusieurs règles de classification, il sera alors classé selon la règle la plus stricte et la classe la plus élevée.

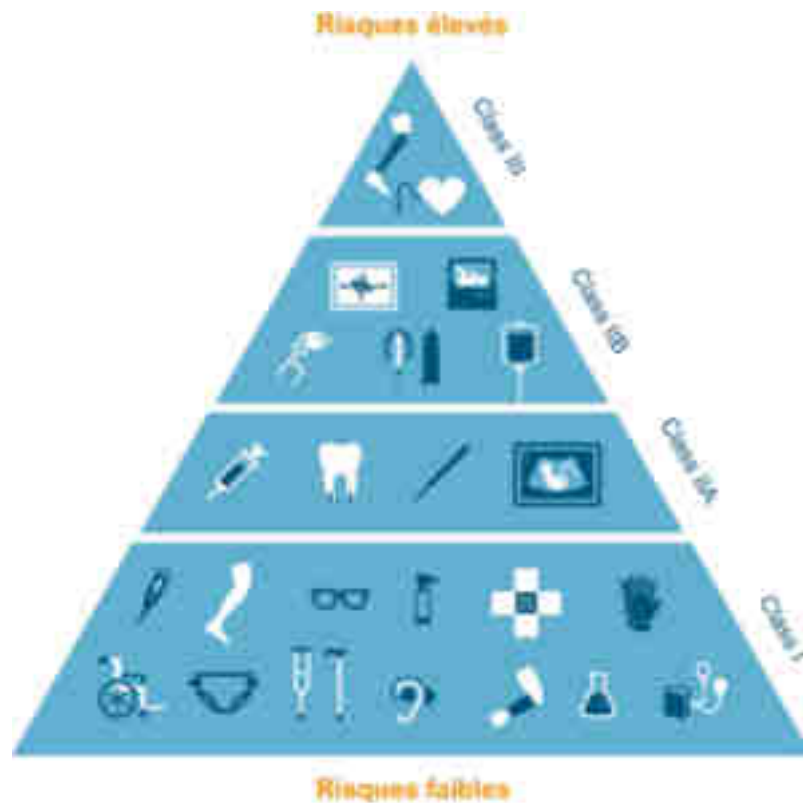


Figure 24 Les quatre classes de DM

C. Compléments alimentaires

a. Définition et réglementation

Les compléments alimentaires sont définis par la Directive européenne CE 2002/46 comme des « denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ».

Ici à la différence du médicament, on ne parle pas d'effet thérapeutique, mais d'effet physiologique ou nutritionnel. Le complément alimentaire est donc un produit composé de substances qui participent ou soutiennent le bon fonctionnement physiologique du corps humain. Il ne possède pas de propriétés curatives ou préventives à la différence d'un médicament et ne nourrit pas à la différence d'un aliment. Il est intéressant de noter que les formes données aux compléments alimentaires sont partagées avec les formes de la majorité des médicaments ; et cela peut éventuellement participer à la confusion auprès des consommateurs.

Ce texte est transposé en droit français par le Décret n°2006-352 du 20 mars 2006.

Les compléments alimentaires sont soumis au cadre réglementaire spécifique. Ils doivent répondre aux obligations du droit alimentaire mentionné par le Règlement CE 178/2002. De plus, les fabricants sont tenus d'assurer la sécurité sanitaire de leurs produits et de suivre les règles d'hygiène alimentaire mentionné par le Règlement CE 852/2004. A cela se rajoute le Règlement CE 853/2004 et CE 2073/2005 qui concerne respectivement les denrées alimentaires d'origine animale et les critères microbiologiques des denrées alimentaires.[52]

Les compléments alimentaires peuvent être composés de plusieurs ingrédients, qui sont : les vitamines et minéraux, les substances à but nutritionnel ou physiologique, les plantes et préparations de plantes, les *Novel Food*, les solvants, les additifs. Et chaque composant est soumis à sa propre législation. [52]

b. Focus sur Les Novel Food

Comme nous l'avons vu précédemment les *Novel Food*, sont une catégorie particulière d'ingrédients pouvant entrer dans la composition d'un complément alimentaire.

Les *Novel Food* ou nouveaux aliments constituent une notion à la fois récente et ancienne. En effet tout au long de l'histoire, de nouveaux aliments sont arrivés en Europe. Des aliments qui peuvent nous sembler très familiers de nos jours comme les tomates, le maïs, le riz, la pomme de terre, le café etc... ne sont pas originaires d'Europe mais ils y ont été nouvellement introduits par importation. Cela se poursuit de nos jours avec l'importation de nouveaux aliments comme le quinoa, la graine de chia, le fruit du baobab ou les aliments à base d'algues, due à la mondialisation croissante.

Pour encadrer ces nouveaux produits, l'Europe a créé, en 2015 la catégorie des Novel Food avec une réglementation spécifique. Cette réglementation stipule que tout aliment n'ayant pas été consommé de manière significative en Europe avant 1997 est considéré comme appartenant à cette nouvelle catégorie. Cette catégorie est définie par le Règlement européen UE 2015/2289. Elle englobe les nouveaux aliments, mais également les aliments provenant de nouvelles sources comme l'huile riche en acides gras oméga 3 obtenue à partir du krill ; les nouvelles substances utilisées dans les aliments comme les insectes ou les stérols végétaux ; et les nouveaux moyens ou technologies de production comme les nanotechnologies.

Dès qu'un aliment rentre dans cette catégorie c'est à la Commission Européenne de valider le dossier pour autoriser la mise sur le marché. Auparavant, elle va s'assurer que l'aliment ne présente pas de risque pour la santé et cela peut nécessiter une procédure d'expertise scientifique qui sera réalisée, comme nous l'avons vu par l'EFSA.[53,54]

c. Règles d'étiquetage

Concernant l'étiquetage des compléments alimentaires, il doit mentionner une série de mentions obligatoires qui visent à guider le consommateur dans son choix. Ces mentions répondent à trois niveaux d'obligation :

- Niveau 1 : Dispositions générales sur les denrées alimentaires.
- Niveau 2 : Dispositions générales sur les compléments alimentaires.
- Niveau 3 : Dispositions spécifiques.

Ces dispositions se retrouvent respectivement dans le règlement d'étiquetage des denrées alimentaire, Règlement 1169/2011 (INCO), dans le règlement spécifique d'étiquetage du complément alimentaire présentées dans le Décret n°2006-352 et dans différents textes comme, l'article 10 du Règlement 1169/2011, le Règlement (CE) n°1924/2006 ou le Règlement (CE) n°2015/2283 en fonction des composants spécifiques. Le fabricant peut apposer sur l'étiquetage des allégations nutritionnelles et de santé. Elles sont quant à elles encadrées par le Règlement (CE) 1924/2006. Elles ne doivent pas induire en erreur le consommateur et ne doivent pas faire mention de propriété préventive, de traitement ou de guérison. [55]

Niveau 1	Niveau 2
Règlement 1169/2011 relatif aux denrées alimentaires dit INCO	Décret n°2006-352 relatif aux compléments alimentaires
<ul style="list-style-type: none"> - Une dénomination, - La liste des ingrédients, - Les allergènes potentiels, - La quantité de certains ingrédients mis en valeur, - La quantité nette de denrée alimentaire, - La date limite de consommation, - Les conditions particulières de conservation et / ou d'utilisation, - Le nom ou la raison sociale et l'adresse de l'exploitant responsable, - Le pays d'origine ou le lieu de provenance, - Un mode d'emploi si besoin, - Un titre alcoométrique volumique acquis pour les boissons titrant plus de 1,2 % d'alcool en volume, - Une déclaration nutritionnelle. 	<ul style="list-style-type: none"> - Une dénomination « complément alimentaire », - Le nom des catégories de nutriments ou de substances caractérisant le produit, - La portion journalière de produit recommandée, - Un avertissement indiquant qu'il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée, - Une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié, - Un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants.
Niveau 3	
Dispositions spécifiques	
Mentions spécifiques en fonction des composants présent dans le complément alimentaire, par exemple : <ul style="list-style-type: none"> - Mention indiquant l'importance d'une alimentation saine et équilibrée et d'un mode de vie sain. - Avertissement quant au risque de suffocation avec du konjac en cas de difficultés de déglutition ou en cas d'ingestion avec un fluide inadéquat - « Contient de la caféine, déconseillé aux enfants et aux femmes enceintes » 	

Figure 25 Règles d'étiquetage du complément alimentaire

d. Organisme de suivi

Les administrations qui sont en charges des compléments alimentaires sont, premièrement, au niveau européen l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et deuxièmement, au niveau national la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes (DGCCRF) ainsi que la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL).

L'EFSA s'occupe notamment des évaluations scientifiques sur les ingrédients et en particulier sur les nouveaux ingrédients et de définir les allégations autorisées pour ceux-ci. L'EFSA valide également les allégations nutritionnelles ainsi que les teneurs minimales et maximales en nutriments.

La DGCCRF s'occupe quant à elle du contrôle des déclarations de mise sur le marché. Elle contrôle le respect du Règlement (CE) 1924/2006, en effectuant des contrôles de conformité tout au long de la vie du complément alimentaire. Elle s'occupe des demandes d'utilisation des *Novel Food*. Elle peut également mettre en place des règles pour renforcer la réglementation quand la situation devient dangereuse pour le consommateur. [52]

D'autres acteurs sont également mobilisés au niveau national pour épauler la DGCCRF comme l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation (ANSES), qui rend des rapports sur l'innocuité de certaines substances. Elle est en charge de la nutrivigilance, c'est à dire la surveillance post commercialisation des produits alimentaires et permet de relever notamment les potentiels effets indésirables des compléments alimentaires. Enfin le Synadiet, qui est le syndicat des compléments alimentaires, qui permet de défendre la place de ces produits sur le marché.

Les compléments alimentaires sont donc soumis à une législation bien différente de celle du médicament. Ils ne requièrent donc pas d'AMM pour leur commercialisation. L'industriel doit déclarer son produit à la DGCCRF en leur transmettant l'étiquetage et peut ensuite commercialiser son produit. C'est donc l'industriel qui est le seul responsable de la conformité du produit par rapport aux règles en vigueur. [56]

e. Distinction entre complément alimentaire et médicament

La distinction entre complément alimentaire et médicament est parfois étroite. Il est en effet parfois difficile de savoir où s'arrête l'effet nutritionnel et physiologique et où commence l'effet thérapeutique. Une substance peut être thérapeutique dans un médicament et physiologique et nutritionnelle dans un complément alimentaire.

Un des exemples le plus parlant est celui de la mélatonine. Cette substance est classée depuis 2011 sur la liste II des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine (soumis à prescription) et le Circadin® dosé à 2mg de mélatonine a obtenu son AMM pour le traitement de l'insomnie à court terme. Et pourtant cette substance est également autorisée dans les compléments alimentaires dans la limite d'un dosage $\leq 1.9\text{mg}$ par prise et deux allégations lui sont allouées :

- « La mélatonine contribue à atténuer les effets du décalage horaire » pour un complément alimentaire ayant au moins 0,5 mg de mélatonine.
- « La mélatonine contribue à réduire le temps d'endormissement » pour un complément alimentaire contenant 1 mg ou plus de mélatonine.



Figure 26 Circadin® LP 2mg (mélatonine)



Figure 27 Chronobiane® LP 1.9mg Pileje complément alimentaire

C'est donc le dosage qui va définir la catégorie d'appartenance du produit. En effet de manière générale on considère que la quantité de substance présente dans le complément alimentaire doit être limitée à la quantité requise pour obtenir l'effet recherché. Le fabricant a donc la responsabilité, d'être en mesure de justifier du dosage de son produit en regard de l'effet souhaité. Cependant cette quantité ne doit pas dépasser la valeur reconnue comme sûre, au-delà de laquelle des effets néfastes pourraient se produire. Cette valeur a été définie dans l'annexe I de l'Arrêté du 26 septembre 2016 pour quatre substances : [57]

- La caféine : maximum 200mg/jour
- La carnitine : maximum 2g/jour
- La créatine : maximum 3g/jour
- Le lycopène : maximum 15mg/jour

L'ANSES publie également des recommandations de valeur de sécurité, suite à son travail de nutrivigilance. Comme une valeur maximale de 100µg/j de vitamine D pour un adulte, 20mg/j de p-synéphrine. Dans le cas du CBD une recommandation de 50mg/j a récemment été publiée.

Enfin, certaines restrictions peuvent venir du droit européen. La Commission Européenne met par exemple en place des taux maximum lors de la validation des dossiers de *Novel Food*. Le droit européen dispose d'une législation sur le médicament et sur le complément alimentaire et comme nous l'avons vu la priorité dans le droit est donné au médicament. Donc si un produit répond à la fois à la définition du médicament et à celle du complément alimentaire, c'est la première définition qui prime. Le corollaire de cela est qu'un complément alimentaire ne peut pas exercer une action pharmacologique en présentant une composition similaire en actifs. C'est le cas de la mélatonine que nous avons vu en exemple, elle ne peut pas être catégorisée comme complément alimentaire si le dosage dépasse 2mg car à ces taux-là un médicament se trouve sur le marché et passe dans une autre catégorie juridique.

Cette réglementation peut différer selon les pays, et peut encore se durcir. En Allemagne par exemple les produits contenant plus de 0.28mg de mélatonine sont considérés comme des médicaments et dans certains pays comme la Suisse, le Danemark ou le Royaume-Uni la mélatonine est interdite dans la composition des compléments alimentaires.

D. Les cosmétiques

a. Définition

Les produits cosmétiques sont définis comme suit par le Règlement CE 1223/2009 : « On entend par "produit cosmétique" toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. »[58]

Les produits cosmétiques sont donc définis par trois critères. Premièrement la forme, « toute substance ou tout mélange ». Deuxièmement la zone d'application, « parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ». Et troisièmement le but, « nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ». Si le produit ne répond pas simultanément à ces trois critères il est alors exclu de cette catégorie de produit.

b. Réglementation

Les produits cosmétiques sont soumis à une réglementation exigeante pour assurer la sécurité des consommateurs. Ils suivent le Règlement CE 1223/2009, qui fixe les règles de commercialisation, de fabrication, de sécurité, la liste des produits qui peuvent être employés ou non, les règles d'étiquetage et d'allégation, les contrôles du marché.

c. Composition

Dans les annexes du Règlement CE 1223/2009, on retrouve des listes d'ingrédients pouvant être utilisés dans la composition ou non (annexe II et III), mais également la liste des colorants utilisés (annexe IV), la liste des conservateurs autorisés (annexe V), ainsi que la liste des filtres solaires autorisés (annexe VI).[58]

Le but est qu'aucun produit ne nuise à la santé humaine dans les conditions d'utilisation fixées. On peut également noter que l'article 15 du règlement interdit l'utilisation de substances classées cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques.

d. Etiquetages

Les règles d'étiquetage sont définies par l'article 19 du Règlement CE 1223/2009. Elles ont été formulées de manière à sécuriser l'utilisation du produit, à informer le consommateur et à ne pas le tromper.

Voici les informations obligatoires qui doivent figurer sur l'étiquette d'un produit cosmétique. [59]

- La liste des ingrédients, par ordre décroissant de quantité
- Le numéro de lot de fabrication
- La fonction du produit, pour éviter tout mésusage
- La date de durabilité minimale, si la durabilité est inférieure à 30 mois et/ou la période d'utilisation après ouverture, obligatoire si la durabilité est supérieure à 30 mois
- Les précautions d'emploi
- Le volume ou la masse
- Le pays de fabrication
- Le nom et l'adresse d'un contact au sein de l'Union Européenne



Figure 28 Exemple d'étiquetage d'un shampooing

e. Les allégations

Les allégations sont des mentions qui permettent d'apporter une information utile et pas détectable au premier abord avec la liste des ingrédients du produit. Elles sont régies par l'article 20 du Règlement CE 1223/2009 ainsi que par le Règlement CE 655/2013 qui établit les critères auxquels les allégations doivent répondre.

Ces allégations doivent être conformes à la législation, elles doivent être vraies et ne pas induire le consommateur en erreur, elles doivent être fondées sur des éléments probants et vérifiables tels que les données sur les ingrédients, elles doivent être sincères et ne peuvent prétendre à des effets supérieurs que ceux démontrés, elles doivent être équitables et objectives et ne peuvent dénigrer la concurrence. Enfin elles doivent être claires, compréhensibles et lisibles. [60]

f. Sécurité

Le Règlement CE 1223/2009 prévoit à son article 4 qu'une « personne responsable » soit désignée au sein de la Communauté Européenne. Elle doit garantir la conformité de chaque produit mis sur le marché aux obligations établies par le règlement européen. C'est en général le laboratoire fabricant qui est désigné responsable s'il est basé en Europe, sinon cela sera l'importateur.

La personne responsable doit enregistrer chaque produit avant sa mise sur le marché en déposant un dossier comportant les informations suivantes : nom, catégorie, pays d'origine, présence de nanomatériaux et de substances classées cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques, formulation-cadre, le nom et l'adresse de la personne responsable ainsi que la personne à contacter en cas de nécessité. Ce dossier doit être conservé et détenu par la personne responsable. Elle doit également être en mesure d'apporter la preuve des vérifications et des contrôles effectués à tout moment lors des contrôles réalisés par les autorités de surveillance du marché.

De plus les établissements de fabrication et de conditionnement doivent être déclarés auprès de l'ANSM. La personne responsable ainsi que les distributeurs doivent participer au système de cosmétovigilance en déclarant auprès de l'ANSM les effets indésirables qui peuvent survenir lors de l'utilisation du produit après sa commercialisation. [61]

E. Les denrées alimentaires

Les denrées alimentaires sont définies comme suit par le Règlement CE 178/2002 : « On entend par "denrée alimentaire" (ou "aliment"), toute substance ou produit, transformé, partiellement transformé ou non transformé, destiné à être ingéré ou raisonnablement susceptible d'être ingéré par l'être humain. » [62]

Cette définition est très large et recouvre les aliments, les boissons et toutes substances qui ont été utilisées pour la fabrication, la préparation ou le traitement, comme les colorants, les conservateurs, les correcteurs et même l'eau.

Les denrées alimentaires sont régies par le Règlement CE 178/2002 tout comme les compléments alimentaires. Tout comme eux la sécurité sanitaire et les règles d'hygiène alimentaire sont régies par les Règlements CE 852/2004, CE 853/2004 et CE 2073/2005. [63]

Les règles d'étiquetage sont moins étoffées que celles des compléments alimentaires et sont régies comme vu précédemment par le Règlement CE 1169/2011 relatif aux denrées alimentaires dit INCO. Tout aliment consommé de manière significative en Europe avant 1997 est considéré de manière empirique comme une denrée alimentaire. Après 1997 il entre dans la catégorie des *Novel Food* vue précédemment et il a besoin d'une autorisation de mise sur le marché.

2. ASPECT REGLEMENTAIRE DU CANNABIS ET DU CBD DANS LE MONDE

A. Etats-Unis

a. Statut juridique du cannabis

Aux Etats-Unis, les premières mesures législatives au sujet du cannabis apparaissent au début du XX^{ème} siècle. Il est, à partir de cette époque, prohibé dans la plupart des états.

La loi qui fixe le statut réglementaire du cannabis fut dans un premier temps la « Marijuana Tax Act » de 1937. Elle fut remplacée en 1970, par une loi fédérale qui se nomme « Controlled Substances Act » ou loi sur les substances contrôlées qui régit le statut du cannabis et d'autres substances comme l'héroïne, le LSD etc... Ainsi cette loi considère le cannabis, comme un composé qui présente un potentiel d'abus élevé, un manque de sécurité pour une utilisation médicale, et qui ne font l'objet d'aucune utilisation médicale acceptée.[64]

Le premier pas vers la légalisation vient en 1996, lorsque la Californie légalise le cannabis à usage médical. Un certain nombre d'Etats lui emboîteront le pas dans les années qui vont suivre. Certains Etats légaliseront en plus du cannabis à usage médical, les cannabis à usage récréatif sous certaines conditions de dosage en THC ou de quota maximum en terme de quantité.

b. Statut réglementaire du CBD

La loi agricole « Farm Bill » de 2018, participe, elle à l'évolution de la réglementation du CBD aux Etats-Unis. En effet cette loi a permis de retirer le chanvre et les graines de chanvre de la loi des substances contrôlées. Cela permet de faciliter la culture du chanvre, sous réserve que le taux de THC ne dépasse pas 0.3%. Et cela permet également de faciliter sa transformation en produits dérivés (notamment des produits à base de CBD) et sa commercialisation.

Cependant, à cause de l'amendement « Rohrabacher-Farr » de 2014, qui permet à chaque Etat d'appliquer ses propres lois en matière de cannabis thérapeutique, la loi « Farm Bill » de 2018 a donc peu de pouvoir sur les différents programmes des Etats. On retrouvera donc des statuts réglementaires sur le CBD différent selon les Etats. [65]

En 2024, 4 états interdisent complètement l'usage du cannabis, l'Idaho, le Wyoming, le Kansas, La Caroline du Sud.



Figure 29 Situation sur la légalisation du cannabis aux Etats-Unis – 2024

B. Europe

a. Statut réglementaire du cannabis en Europe

En Europe la réglementation sur le cannabis est tout d'abord régie par deux conventions internationales. La Convention sur les substances psychotropes de 1971, dans laquelle le THC est inscrit comme produit stupéfiant et donc prohibé. Et la Convention contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988, dans laquelle le cannabis est autorisé pour un usage médical et sa consommation n'est pas punie, mais le fait de s'en procurer, d'en détenir et dans produire est puni. On trouvait auparavant la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 mais la Commission des stupéfiants de l'ONU a approuvé le retrait du cannabis de cette convention en décembre 2020.

Cette législation peut cependant varier selon le pays membre de l'Union Européenne. Tout d'abord de nombreux pays font la distinction entre le cannabis à usage médical et le cannabis à usage récréatif. Malte est le premier pays européen à légaliser la consommation de cannabis récréatif en 2021, les personnes majeures dans le pays peuvent donc posséder, transporter et consommer du cannabis et également en cultiver.

Le Luxembourg lui emboîte le pas en juillet 2023 ainsi que l'Allemagne en avril 2024. Sinon la possession de cannabis pour un usage récréatif est majoritairement interdite dans les autres Etats européens. Dans certains Etats comme les Pays-Bas et l'Espagne, la possession de cannabis n'est pas légale mais tolérée car dépenalisée. [66]

b. Statut réglementaire du cannabis en France

En France, le cannabis est illégal, cependant une expérimentation sur le cannabis médical a été réalisée entre mars 2021 et mars 2024 sur 3000 patients. En fonction des résultats qui seront publiés par l'ANSM, cette expérimentation fera évoluer le statut de cannabis médical.



Figure 30 Carte européenne du statut du cannabis

c. Statut réglementaire du CBD en Europe

La réglementation du CBD dans l'Union Européenne est assez souple, mais reste nuancée. En ce qui concerne la culture du chanvre, elle est soumise à la Politique Agricole Commune (PAC), qui stipule que la culture industrielle du chanvre est autorisée en Europe à certaines conditions. En effet le chanvre cultivé doit être sélectionné parmi les 75 variétés de chanvre répertoriées dans le catalogue de l'Union Européenne et sa teneur en THC doit être inférieure ou égale à 0.3%. Concernant les extraits de chanvre et le CBD, la Cour de Justice Européenne considère que ces produits, n'étant pas mentionnés dans la Convention sur les substances psychotropes de 1971 et ne répondant pas à l'interprétation de la Convention sur les stupéfiants de 1961, puisqu'ils sont dépourvus d'effets psychoactifs contrairement au THC, peuvent être légalement commercialisés en Europe. [67]

Il est à noter qu'en début de l'année 2024, l'ANSM a fait inscrire de nouveaux cannabinoïdes à la liste des stupéfiants. Il s'agit du H4-CBD, H2-CBD, THCP (tétrahydrocannabiphorol) et le THCA (acide tétrahydrocannabinolique). Les produits contenant ces substances seront donc considérés comme stupéfiants et donc illégaux.

La Cour de Justice Européenne mentionne que chaque pays membre de l'Union Européenne peut prendre des mesures plus restrictives envers ces produits et le CBD, si les intérêts de santé publique sont menacés par ceux-ci. Le législateur doit cependant motiver une telle réglementation. Elle rappelle également qu'en vertu de l'article 34 de la Constitution Européenne sur la libre circulation des marchandises à l'intérieur de l'Union, tout produit, commercialisé et produit légalement dans un pays membre de l'Union Européenne peut être légalement importé et commercialisé dans un autre pays membre. [68]

Le CBD et les produits à base de CBD sont donc légaux en Europe à condition néanmoins que leur taux de THC soit inférieur ou égal à 0.3%.

Cependant des nuances demeurent quant au statut des CBD et des produits à base de CBD. En effet, le CBD est considéré comme Novel Food par la Commission Européenne étant donné qu'il n'y a pas d'historique de consommation en Europe avant 1997, mais il n'est pas encore autorisé et n'apparaît donc pas dans la Liste de l'Union des Nouveaux Aliments Autorisés. Au total, 19 demandes de dossiers d'autorisation ont été déposées à la Commission Européenne par les industriels depuis 2020. La Commission Européenne, pour statuer sur cette demande, a demandé à l'EFSA un avis scientifique sur la sécurité du CBD. Dans cet avis rendu en 2022, l'EFSA donne plusieurs conclusions : [69]

- Les données toxicologiques, en particulier la dose sans effet nocif observable, doivent être établis.
- Pour être utilisé dans des denrées alimentaires ou des compléments alimentaires, la sécurité globale du CBD doit être clairement établie. Les données cliniques principalement disponibles à ce jour sont celles de l'Epidyolex® dont le rapport-bénéfice risque a été jugé positif pour une catégorie très spécifique de patients et non pour toute la population.
- Des effets secondaires sur les fonctions cognitive et digestive ont été rapportées. Notamment une toxicité hépatique à faible dose. Il conviendrait donc d'approfondir l'impact de ces effets.
- Les données de pharmacocinétique doivent également être approfondies notamment l'impact de l'alimentation sur l'absorption du CBD.

- Dans le cadre d'extrait total de chanvre, la sécurité des autres cannabinoïdes n'a pas été établie.
- En ce qui concerne les compléments alimentaires, l'EFSA préconise de définir une catégorie de population spécifique de même qu'une posologie quotidienne précise.
- En ce qui concerne les autres produits, l'EFSA juge que le grand public peut se retrouver exposé à trop de risques et que des mesures d'étiquetage seraient insuffisantes pour les pallier.

Au final, l'EFSA ne peut pas statuer sur la sécurité du CBD en tant que Novel Food, en raison d'un manque de données disponibles quant à la sécurité de la substance. Elle demande donc aux candidats ayant déposé des dossiers d'apporter des données supplémentaires. La demande d'accréditation en tant que *Novel food* est donc suspendue pour le moment et l'EFSA annonce une potentielle évolution de la situation fin 2024.[70]

Par conséquent, selon l'article 6 du Règlement UE 2015/2283 relatif aux nouveaux aliments, le CBD en tant que tel ou les produits en contenant ne peuvent être mis sur le marché sous le statut de denrée alimentaire. Mais selon l'avis de l'EFSA, la commercialisation sous le statut de complément alimentaire serait autorisée sous réserve de définir une population cible et une dose maximale journalière.

d. Statut réglementaire du CBD en France

Jusqu'en 2020 les produits à base de CBD étaient, comme le cannabis, interdits en France. Car ces produits étant des extraits de chanvre, ils répondaient à la réglementation de la Convention sur les stupéfiants de 1961 qui dit que : « le cannabis est défini comme les sommités florifères ou fructifères de la plante de cannabis dont la résine n'a pas été extraite, la résine de cannabis et les extraits et teintures de cannabis ». A cela s'ajoute la Convention sur les substances psychotropes de 1971 qui liste le THC comme substance psychotrope.

De plus dans le droit Français, les articles L. 5132-86 et R. 5132-86 du Code de la Santé Publique, interdisent la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi des substances suivantes : le cannabis, la plante, la résine, les produits qui en contiennent ou ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine et le THC.

L'article R. 5132-86 II du Code de la Santé Publique prévoit néanmoins une exception pour les besoins de la filière du chanvre traditionnel : « La culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale de variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes ou de produits contenant de telles variétés peuvent être autorisées, sur proposition du directeur général de l'agence, par arrêté des ministres chargés de l'Agriculture, des Douanes, de l'Industrie et de la Santé. »

Cet article a été mise en application en ajoutant trois conditions, listées dans L'Arrêté du 22 août 1990 qui sont :

- L'utilisation exclusive des variétés de chanvre fixées par l'arrêté,
- Un taux de THC dans la plante de maximum 0.2%.
- Une culture, importation, exportation et utilisation industrielle et commerciale des fibres et des graines de chanvre exclusivement,

Les produits à base de CBD étaient donc interdits en France, car selon la réglementation, seul les fibres et les graines peuvent être utilisées pour la réalisation des produits. Or comme nous l'avons vu, le CBD n'est pas présent dans ces parties de la plante. [66]

A la fin de l'année 2020 la situation règlementaire évolue. Suite à l'affaire « Kanavape », la Cour d'Appel d'Aix-en-Provence saisie la Cour de Justice de l'Union Européenne sur la question de la législation du CBD. La Cour de Justice de l'Union Européenne rend son avis dans l'arrêt C-663/18. Pour elle, la molécule de CBD contenue dans la plante de chanvre ne pouvait pas être qualifiée de stupéfiant quelle que soit la partie de la plante à partir de laquelle elle était extraite. De plus, dans l'affaire « kanavape » le CBD était produit en République Tchèque ou le produit était légal. Elle juge donc illégale l'interdiction du CBD en France au nom de la libre circulation des marchandises à l'intérieur de l'Union (art. 34 et 36 TFUE). [71]

Suite à cette décision de la Cour de Justice de l'Union Européenne, la France a dû se mettre en conformité avec le droit européen. Le 30 décembre 2021 parait un nouvel arrêté codifié à l'article R. 5132-86 du Code de la Santé Publique. Celui-ci abroge l'arrêté du 22 août 1990 et autorise la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle du chanvre sous certaines conditions :

- Seules les variétés de *Cannabis sativa* L. inscrites au catalogue européen des variétés des espèces de plantes agricoles, à teneur de THC inférieure ou égale à 0,3 %, peuvent être cultivées.
- Les extraits doivent présenter un taux de THC inférieur à 0,3%.
- Les fleurs et feuilles ne pouvaient être utilisées que pour la production industrielle d'extraits, la vente aux consommateurs, la détention et la consommation de fleurs et feuilles brutes est interdites.

La dernière modification fut apportée par l'Arrêté du 29 décembre 2022 qui abroge la dernière condition de vente, détention et consommation de fleurs et feuilles brutes tant que le taux de THC reste inférieur à 0.3%. [66]

En finalité, les produits à base de CBD sont autorisés en France, tant que la matière première provient d'une filière officielle et réglementée et que le taux de THC ne dépasse pas 0.3%.

3. LE CBD A L'OFFICINE

A. Les médicaments contenant du CBD

A ce jour, l'Epidiolex® est le seul médicament contenant exclusivement du CBD sur le marché. Il a obtenu son AMM en septembre 2019 en tant que « traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus uniquement en cas d'épilepsie pharmacorésistante » ou « traitement en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus ». Ce traitement est remboursé par la sécurité sociale à hauteur de 65% et coûte actuellement 1066,74€, il est disponible en officine.

Ce médicament a une place importante dans le débat autour du CBD non médical, car étant le seul représentant de sa catégorie, il est utilisé comme « Gold Standard », par les chercheurs, les organismes officiels comme l'EFSA ou bien les laboratoires.

De par ses indications, ou sa posologie (entre 700 mg/j et 1750 mg/j pour un adulte de 70 Kg), il est bien loin des produits à base de CBD non médical. Cependant les études pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques qui ont été réalisées pour déposer le dossier d'AMM, sont utilisées comme base de recherches pour d'autres pistes thérapeutiques ou physiologiques et pour approfondir la sécurité du produit afin de créer une réglementation sûre pour les consommateurs.



Figure 31 Epidiolex®

B. Chronologie des compléments alimentaires contenant du CBD à l'officine

L'avis de la CJUE dans l'affaire « Kanavape » rendu fin novembre 2020 a permis l'essor des CBD shops, puis l'arrivée des produits à base de CBD à l'officine à partir de 2021. Cette arrivée sur le marché français s'est faite en parallèle avec l'expérimentation de l'usage du cannabis médical en mars 2021. Cette concomitance entre deux produits pourtant bien différents a créé une confusion dans l'esprit du grand public. Les laboratoires fabricants ont quant à eux profité de ce flou contextuel et juridique, pour commercialiser leurs produits sous le statut de denrées alimentaires, qui comme nous l'avons vu est un statut bien plus simple et bien plus rapide à obtenir.

En effet, les premiers dossiers de demande d'autorisation Novel Food avaient été déposés par les laboratoires courant 2020 à la Commission Européenne afin de commercialiser les produits à base de CBD sous le statut de denrée alimentaire. Or, une fois le dossier déposé et en cours d'analyse, aucun texte n'interdit la commercialisation du produit. Les laboratoires ont donc profité de ce flou pour en anticiper la commercialisation, s'exposant simplement à un retrait en cas de signalement de nutrivigilance.

Les produits disponibles en officine étaient donc majoritairement des denrées alimentaires sous forme de goutte, comme les huiles de CBD ou des gummies et des chewing-gums au CBD (Figure 27).

Suite à l'inscription du CBD dans la base de données européennes des ingrédients cosmétiques autorisés en février 2021, des produits cosmétiques à base de CBD ont commencé à arriver sur le marché comme des crèmes ou huiles de massage (Figure 28).



Figure 32 Huile CBD 20% Stilla®



Figure 33 Gel CBD Boiron®

Un autre type de denrée alimentaire fut commercialisé en officine début 2021, les tisanes à base de fleurs ou feuilles de *Cannabis sativa*. Cependant, ces produits ont été retirés du marché début 2022 suite à la publication de l'article R. 5132-86 du CSP le 30 décembre 2021 qui interdit l'utilisation brute des fleurs et de feuilles dans les produits finis. Le Conseil d'Etat est néanmoins revenu sur cette décision le 24 janvier 2022, permettant à ces produits de retrouver leur place sur le marché.



Figure 34 Gamme d'infusion au CBD Stilla®

Les produits à base de CBD vendus en officine à cette époque sont donc les mêmes que les produits vendus en CBD Shop ou en bureau de tabac, ce sont des denrées alimentaires ou de produits cosmétiques. On peut donc se poser la question de la sécurité du consommateur, en particulier concernant les denrées alimentaires. En effet, le dossier d'agrément n'ayant pas encore été approuvé par la Commission Européenne, il n'y avait aucune vérification des risques encourus par les consommateurs. De plus, les règles de sécurité des denrées alimentaires sont bien moins exigeantes que pour certains autres produits. Il n'y a pas de précautions d'emploi, de posologie, de restriction dans la population ciblée, de dose maximale. Il n'y a également pas d'allégation sur le produit, bien que cela puisse paraître positif, cela ne l'est pas réellement puisque les consommateurs ont eux-mêmes attribué à ces produits à base de CBD, les vertus thérapeutiques accordées au cannabis thérapeutique, dans la confusion générale entre ces deux types de produit.

La situation change en juin 2022 lors de la publication de l'avis de l'EFSA. Dans son rapport l'EFSA se dit non favorable à l'acceptation du CBD comme Novel Food et suspend le dossier jusqu'à ce que de nouvelles informations sur la toxicité du CBD soient apportées. A la suite à cette décision les denrées alimentaires à base de CBD ne peuvent plus être commercialisées sur le marché. Il s'en suit une période d'accalmie dans l'arrivée des produits sur le marché, les stocks disponibles de denrées alimentaires peuvent encore être écoulés mais aucun réapprovisionnement ne sera possible. Les laboratoires fabricants ont annoncé avoir déposé des dossiers de demande de complément alimentaire qui sont en attente de validation.

Dans l'attente du nouveau rapport *Novel Food* de l'EFSA, la DGCCRF et la DGAL ont décidé de mettre en place une régulation du marché des produits à base de CBD en posant des critères suivants :

- Une concentration maximale de 20 % de CBD dans le produit fini ;
- Une dose journalière recommandée ne dépassant pas 50mg ;
- Une teneur en THC inférieure à 0,3 %, conformément à l'Arrêté du 30 décembre 2021.
- Un enregistrement du produit sous le statut de complément alimentaire

Les fabricants doivent donc déclarer leurs produits, qui respectent ces conditions, sur le site de télédéclaration des compléments alimentaires de la DGCCRF, le site Télécicare.

Ces critères permettent à DGAL et la DGCCRF, de mener des contrôles afin de prioriser le retrait des produits ne respectant pas les conditions ou n'étant pas déclaré sur le site Télécicare. Cela, a pour but d'harmoniser et de sécuriser le secteur des produits à base de CBD tout en répondant aux besoins des consommateurs.



Figure 35 Arkorelax® CBD flexi-doses



Figure 36 Huile pure CBD by Boiron® 20%

Afin de ne pas risquer un retrait du marché les fabricant élaborent des nouveaux produits qui suivent les conditions de la DGAL et de la DGCCRF ainsi que les recommandations que l'EFSA avait donné dans son rapport. Les compléments alimentaires à base de CBD font donc leur apparition dans les officines début de l'année 2024.

On peut noter que ces critères de priorisation de retrait suivent les recommandations évoquées dans le rapport de l'EFSA rendu fin 2022 qui préconisait, de définir une catégorie de population spécifique de même qu'une posologie quotidienne précise ainsi que commercialisation sous le statut de complément alimentaire qui est comme nous l'avons vu plus sécuritaire. [69]

En effet, ces produits visent une population ciblée contrairement aux denrées alimentaires, avec l'apposition des mentions suivantes : « Réservé à l'adulte » et « Déconseillé à la femme enceinte ou allaitante ». L'ajout de la mention « Si vous êtes sous traitement médical, demandez conseil à votre professionnel de santé avant utilisation » permet d'alerter le grand public du risque d'interaction avec d'autres traitements. Il y a également une posologie qui est donnée, ainsi qu'une dose maximale journalière. Cette dose maximale journalière fixée à 50mg/j par la DGAL peut cependant être discutée. En effet, on ne retrouve pas d'avis permettant d'établir clairement cette dose, notamment de l'ANSES

par exemple. Elle s'approche des doses que nous avons évoquées dans la partie des risques concernant le CBD mais semble avoir été fixée arbitrairement dans l'intervalle 10 mg/jour et 70 mg/jour. Elle reste cependant 2 fois moins élevée que la dose de 120 mg/jour que l'ANSM considère comme une dose à faible risque d'interactions.

Au final, le CBD n'ayant pas reçu son autorisation de *Novel Food* par l'EFSA ne devrait pas être commercialisé légalement à l'officine. Or comme le dossier est suspendu par l'EFSA dans l'attente de nouvelles données toxicologiques, une décision a été prise au sein des instances françaises que sont, rappelons-le, la DGAL et le DGCCRF, et cela sans consulter les différentes agences sanitaires, de fixer arbitrairement certaines conditions qui permettront de prioriser le retrait des produits, à savoir :

- Le produit ne doit pas contenir de THC ;
- Le produit ne doit pas dépasser les 20% de CBD ;
- Le produit ne doit pas posséder d'allégation thérapeutique, ni faire la promotion du cannabis stupéfiant ;
- Le produit ne doit pas apporter plus de 50mg de CBD par jour
- Le produit doit être enregistré sous le statut de complément alimentaire.

A noter que le pharmacien est responsable des produits qu'il commercialise. Il faut donc faire bien attention au type de produit, son statut et à la réglementation en vigueur. Pour exemple, certains produits sont proposés en *full spectrum*, ce qui correspond à l'ensemble du spectre de la plante (CBD, THC, autres cannabinoïdes, flavonoïdes, terpènes...) ; et d'autres produits sont proposés en *board spectrum* ce qui correspond uniquement au CBD extrait (sans THC). Les produits en *full spectrum* sont soumis au taux maximal de THC de 0.3%. Or selon les formes, ces produits peuvent rentrer en conflit avec les recommandations de l'EFSA vues précédemment, à savoir le taux de 0.1 µg/kg/jour de THC. En effet si l'on prend l'exemple d'une huile *full spectrum* à 20% de CBD dont le patient de 70kg consommerait la posologie maximale de 50 mg/jour de CBD, cela reviendrait à 250 mg d'huile ce qui représenterait 750 µg/jour de THC soit plus de 100 fois la dose recommandée par l'EFSA. Cela peut avoir un impact non

négligeable sur le patient, comme la positivité d'un test de dépistage lors de la conduite ou la positivité d'un test de dopage. Il faut donc prendre en compte tous les aspects du produit.

C. Autres produits contenant du CBD à l'officine

Des compléments alimentaires sont apparus dès le départ avec l'émergence des produits à base de CBD. Ces produits sont bel et bien des compléments alimentaires, qui affichent la plante *Cannabis sativa* ainsi que des mentions comportant les mots « relax » ou « stress » sur leur packaging dans le but de profiter de l'effervescence du phénomène. Ils ressemblent à si méprendre à un produit à base de CBD mais n'en contiennent cependant pas.

Ils sont en réalité composés d'huile de graine chanvre, qui est riche en acides gras insaturés notamment oméga 3 et oméga 6, deux acides gras essentiels qui entrent dans la composition de membranes cellulaires et qui sont précurseurs de nombreuses autres substances intervenant par exemple dans la régulation de la pression artérielle ou dans l'inflammation.[72] Mais l'huile de graines de chanvre ne contient pas de CBD et THC, information qui n'est pas mentionnée sur la boîte et qui est en générale méconnue du grand public.

Les allégations « Résistance au stress » ou « Diminution de la fatigue » sont quant à elles autorisées puisque les laboratoires y ajoutent des plantes comme la rhodiole, la valériane ou du magnésium pour lesquels ces allégations sont reconnues et autorisées. [73]

Ces compléments alimentaires ont été autorisés, car les graines de chanvre et les préparations qui en découlent ne répondent pas à la définition des Novel Food et sont donc d'office inscrits comme denrée alimentaires, et peuvent ainsi entrer dans la composition d'un complément alimentaire.



Figure 37 Arkorelax® cannabis sativa



Figure 38 Valdispert®

Les cosmétiques à base de CBD sont également présents à l'officine. Comme nous l'avons vu précédemment, les cosmétiques ont une réglementation à part. Les cosmétiques à base de CBD peuvent contenir du CBD pur ou non et ne sont pas soumis aux conditions spécifiques mises en place par la DGAL et la DGCCRF. Leur taux de THC doit cependant être inférieur à 0.3% comme les autres produits à base de CBD.

Les produits vétérinaires à base de CBD font également leur apparition dans les officines, notamment pour la gestion de la douleur articulaire chez le chien et le chat. Ces produits sont autorisés sous le statut de médicaments vétérinaires et doivent donc être autorisés par l'Anses ou la Commission Européenne sur la base d'un dossier évalué selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité.[74]

D. Cas comptoir

a. Patiente sous Anti Vitamine K (AVK)

Mme Z, 78 ans, patiente de votre officine, prend de la coumadine (un AVK) se présente au comptoir.

Pharmacien : Bonjour Mme Z ! Comment allez-vous aujourd'hui ?

Mme Z : Bonjour Monsieur, ça va bien merci. Mais je viens vous voir car comme vous le savez, j'ai de l'arthrose et en ce moment mes genoux me font mal malgré le Doliprane que je prends trois fois par jour... On m'a dit de prendre du CBD pour soulager les douleurs et il me semble en avoir vu dans votre officine la dernière fois.

Pharmacien : Oui, en effet nous avons des gélules de CBD à prendre par voie orale. Cela peut en effet dans votre cas être utilisé en complément du paracétamol pour soulager les douleurs de type arthrosiques. Cependant avec les médicaments que vous venez chercher tous les mois, il faut que l'on vérifie qu'il n'y ait pas de contre-indications. Est-ce que vous avez votre carte Vitale, que je puisse vérifier vos traitements.

Mme Z : Oui bien sûr, tenez ! Cela me rassurerait si vous regardiez. On m'avait conseillé d'aller au magasin de CBD qui a ouvert récemment au centre-ville, mais je ne fais pas trop confiance à ces nouvelles choses.

Pharmacien : Vous avez bien raison, le CBD est loin d'être un produit anodin. Il peut notamment être responsable d'effets indésirables et d'interaction médicamenteuse. Tenez, je vois que vous prenez de la coumadine en traitement.

Mme Z : Oui, cela fait quelques années que je prends ce médicament, le médecin me l'a prescrit pour fluidifier le sang.

Pharmacien : Oui c'est bien ça. Savez-vous qu'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite ? Cela signifie que le médicament peut rapidement devenir inefficace ou bien toxique en fonction de sa quantité dans l'organisme. C'est pour cela que vous faites des dosages d'INR au laboratoire, pour vérifier si le médicament est dans la bonne plage d'efficacité.

Mme Z : Oui, je sais ça, le médecin me l'avait expliqué. Mais où est le problème avec ce médicament ?

Pharmacien : Et bien il a été montré que le CBD pourrait interagir avec la coumadine et modifier sa quantité dans l'organisme et ainsi modifier votre INR. Pour cela je vous conseillerais de ne pas prendre de produit contenant du CBD. Parlez-en à votre médecin traitant.

Mme Z : Oulah ! Oui je ne veux pas risquer cela ! Je demanderai au docteur s'il n'a pas quelque chose à me prescrire. Merci beaucoup.

b. Patiente enceinte

Mme B. est une jeune femme enceinte, d'environ 27 ans, qui se présente au comptoir avec une ordonnance émanant d'une sage-femme pour du Tardyféron® (supplémentation en fer) et du Cariban® (traitement de la nausée de la grossesse).

Mme B : Je n'ai pas trouvé les huiles de CBD, vous en avez plus ?

Pharmacien : Si nous en avons encore elles sont derrière le comptoir.

Mme B : D'accord, je vais vous prendre un flacon à 20%.

Pharmacien : Est-ce que c'est pour vous ?

Mme B : Oui j'en avait pris l'année dernière pendant une période où j'avais du mal à dormir. Et comme j'ai à nouveau du mal en ce moment je vais en reprendre.

Pharmacien : Je suis désolé mais je ne vais pas pouvoir vous donner ce produit.

Mme B : Ah bon ?! Et pourquoi ? Cela avait bien fonctionné et en plus c'est naturel, je n'aime pas prendre de médicament quand je peux m'en passer.

Pharmacien : Oui c'est naturel, mais ce n'est pas parce que c'est naturel que ce n'est pas dangereux pour la santé. En l'occurrence le CBD est contre indiqué chez la femme enceinte et allaitante, car il n'y a pas encore eu d'études scientifiques à ce sujet étant donné que la molécule est récente. Je peux vous proposer de l'homéopathie en alternative naturel et sans contre-indication pour la grosse.

Mme B : Heureusement que vous me le dites, je n'ai jamais fait attention aux contre-indications étant donné que c'est naturel. Partons sur l'homéopathie.

c. Patient sportif

Monsieur T, pratique l'athlétisme à haut niveau, souffre de douleur musculaire après un mauvais mouvement à l'entraînement, se présente au comptoir avec une flacon d'huile de CBD *full spectrum*.

M T : Bonjour. Je viens vous voir car je me suis fait mal à la cuisse à l'entraînement j'ai trouvé cette huile de CBD dans le rayon. J'ai vu hier, sur internet que l'huile de CBD pouvait être utilisé pour les douleurs musculaires. Qu'en pensez-vous ?

Pharmacien : Oui en effet Le CBD peut être utilisé pour soulager les douleurs musculaire et articulaire.

M. T : Je pense que je vais essayer. J'ai vu qu'il ne fallait pas dépasser 50mg par jour je vais donc essayer petit à petit.

Pharmacien : En effet il vaut mieux commencer avec une faible dose et augmenter si besoin. Pratiqué vous de la compétition M. T ?

M. T : Oui bien sûr au niveau national même. J'ai la prochaine dans 1 mois je veux être débarrassé de cette douleur d'ici là !

Pharmacien : Alors vous déconseillerai ce produit M. T, car cette huile ne contient pas que de CBD mais d'autres cannabinoïdes. Comme vous le savez peut-être les cannabinoïdes sont interdits au control anti dopage excepté le CBD. Vous risqué d'avoir un test positif en consommant ce produit.

M. T : Mince, c'est embêtant. Je voulais vraiment essayer ce produit mais vous faites bien de me le dire. Avez-vous autres choses à me proposer ?

Pharmacien : Si vous voulez vraiment essayer le CBD je peux vous proposer une crème à base de CBD et d'autres plantes. Elle contient uniquement du CBD et aucun autres cannabinoïdes. Vous ne risquerez donc pas d'être positif au test anti-dopage !

M. T : Super ! Je ne savais pas que cela existait sous forme de crème, faisons comme ça, merci.

CONCLUSION

Le marché du CBD est récent et en constante évolution. Il a profité de l'évolution conjointe du marché du cannabis médical et à usage récréatif pour prendre son essor, en créant l'amalgame dans l'esprit du consommateur non averti. Cet amalgame lui a permis de s'octroyer un certain nombre de vertus et engendre en même temps une certaine méfiance.

Jusque là, les données scientifiques à son sujet n'étaient pas très nombreuses, et elles ne sont toujours pas suffisantes même si cela a permis de lancer la recherche sur le sujet. Car il est en effet indispensable de réaliser des études pour valider ou refuser les prétendues vertus qui lui sont attribuées mais également pour découvrir de nouveaux potentiels physiologiques ou thérapeutiques.

La réglementation du CBD est pour l'heure en perpétuelle évolution. Elle s'est d'abord assouplie grâce au principe de libre circulation du droit européen, avant de se voir à nouveau restreindre par la Commission Européenne pour ce qui est des produits alimentaires à base de CBD, avec sa catégorisation en *Novel Food*. Il résulte de ces changements rapides de législation, un nombre de produit disponible sur le marché qui respectent plus ou moins la réglementation. Or, avoir une réglementation claire et précise sur ce type de produit est primordial pour la sécurité des consommateurs. Lorsque l'on voit l'impact physiologique que le CBD peut avoir, en terme d'interactions médicamenteuses, d'effets indésirables, d'effets pharmacologiques, on comprend qu'il est indispensable de mener plus d'études toxicologiques afin d'évaluer et de déterminer les risques du CBD ; car comme nous l'avons vu, il n'existe à ce jour aucun consensus scientifique au sujet d'une dose sans effet nocif observé.

Dans le but de réguler et de sécuriser le marché, la DGAL et la DGCCRF ont lancé un plan de contrôle et de suppression des produits à base de CBD hors législation. Pour ce faire ils ont instauré des critères de priorisation de retrait qui sont essentiellement des doses limites, ces doses de 50 mg de CBD/jour ou 20 % de CBD par produit fini, ne sont pas issues d'études scientifiques mais semblent avoir été définies de manière arbitraire. Se pose donc la question de la réelle sécurité pour le consommateur ; n'a-t-on pas délaissé la sécurité au profit de la vente ?

Les produits à base de CBD se trouvent partout, en pharmacie mais également en ligne, en tabac ou « magasin spécialisé » dans lesquels ils sont proposés en libre accès. Or, au vu du profil physiologique et toxicologique du CBD, ne devrait-on pas en cantonner la commercialisation au monopole pharmaceutique ?

Une chose est sûre, la place du pharmacien est essentielle dans le conseil de ce type de produit et dans le conseil des compléments alimentaires de manière générale et cela est confirmé par un sondage réalisé par Synadiet. En 2023, 71% des consommateurs de complément alimentaire déclarent avoir reçu un conseil d'un professionnel de santé avant d'avoir consommé un complément alimentaire.[75]

Il est donc important que le pharmacien se tienne informé de manière continue aussi bien scientifiquement que réglementairement, aussi bien dans le but de conseiller de manière optimale ses patients, que de choisir de manière sécurisée les produits qu'il commercialise dans son officine, dont il est responsable, afin de ne pas mettre en danger la santé de ses patients.

Le CBD est une molécule récente, la science, les recommandations, la réglementation peuvent être aujourd'hui vraies, mais vont très rapidement évoluer. Il est donc important de garder un regard et un esprit critique à ce sujet, ainsi qu'à tout ce qui nous entoure.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vonapartis E, Aubin MP, Seguin P, Mustafa AF, Charron JB. Seed composition of ten industrial hemp cultivars approved for production in Canada. *J Food Compos Anal.* 1 mai 2015;39:8-12.
2. Callaway J. Hempseed as a nutritional resource: An overview. *Euphytica.* 1 janv 2004;140:65-72.
3. Richard D, Senon JL. Le cannabis dans l'histoire. In Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2010. p. 28-44. (Que sais-je ?; vol. 5e éd.).
4. jbvergnaud, DR BIARD. Histoire du cannabis médical d'avant Jésus Christ à aujourd'hui [Internet]. HexaVert. 2017 [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.hexagonevert.fr/lhistoire-cannabis-medical/>
5. ITIS - Report: Celtis [Internet]. [cité 28 août 2024]. Disponible sur: https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=19039#null
6. ITIS - Report: Trema [Internet]. [cité 28 août 2024]. Disponible sur: https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=19103#null
7. ITIS - Report: Cannabis [Internet]. [cité 28 août 2024]. Disponible sur: https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=19108#null
8. ITIS - Report: Humulus [Internet]. [cité 28 août 2024]. Disponible sur: https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=19159#null
9. Gouvernement du Canada A canadienne d'inspection des aliments. Biologie du Cannabis sativa L. (Cannabis, chanvre, marijuana) [Internet]. 2021 [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://inspection.canada.ca/varietes-vegetales/vegetaux-a-caracteres-nouveaux/demandeurs/directive-94-08/documents-sur-la-biologie/cannabis-sativa-l-fra/1612447522753/1612447718390#a41>
10. Taura F, Sirikantaramas S, Shoyama Y, Shoyama Y, Morimoto S. Phytocannabinoids in Cannabis sativa: recent studies on biosynthetic enzymes. *Chem Biodivers.* 2007;4(8):1649-63.
11. Jin D, Dai K, Xie Z, Chen J. Secondary Metabolites Profiled in Cannabis Inflorescences, Leaves, Stem Barks, and Roots for Medicinal Purposes. *Sci Rep.* 24 févr 2020;10(1):3309.
12. Le portail des fluides supercritiques - Que signifie supercritique ? A quoi cela sert ? [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.portail-fluides-supercritiques.com/Fluides-supercritiques.55.0.html>
13. Wang X, Zhang H, Liu Y, Xu Y, Yang B, Li H, et al. An overview on synthetic and biological activities of cannabidiol (CBD) and its derivatives. *Bioorganic Chem.* 1 nov 2023;140:106810.
14. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences.* janv 2004;20(1):45-53.

15. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*. oct 2001;134(4):845-52.
16. Cabral GA, Griffin-Thomas L. Emerging Role of the CB2 Cannabinoid Receptor in Immune Regulation and Therapeutic Prospects. *Expert Rev Mol Med*. 20 janv 2009;11:e3.
17. 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*. 11 sept 2020;13:2269-78.
18. EPIDYOLEX 100 mg/ml sol buv [Internet]. VIDAL. [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/epidyolex-100-mg-ml-sol-buv-205318.html>
19. Résumé des Caractéristiques du Produit SATIVEX [Internet]. [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242579.htm>
20. Tijani AO, Thakur D, Mishra D, Frempong D, Chukwunyere UI, Puri A. Delivering therapeutic cannabinoids via skin: Current state and future perspectives. *J Controlled Release*. 10 juin 2021;334:427-51.
21. Infographie: Les Français face au stress [Internet]. Statista Daily Data. 2017 [cité 28 août 2024]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/infographie/11998/les-francais-face-au-stress>
22. Anxiété - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/anxiete.html>
23. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. 1 oct 2015;12(4):825-36.
24. Crippa JAS, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Martin-Santos R, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 janv 2011;25(1):121-30.
25. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 janv 1993;7(1_suppl):82-8.
26. Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimarães FS, et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Braz J Psychiatry*. févr 2019;41(1):9-14.
27. Insomnie - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/insomnie.html>
28. Bakas T, van Nieuwenhuijzen PS, Devenish SO, McGregor IS, Arnold JC, Chebib M. The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABAA receptors. *Pharmacol Res*. 1 mai 2017;119:358-70.

29. Douleur chez l'adulte - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur.html>
30. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008;153(2):199-215.
31. Laun AS, Song ZH. GPR3 and GPR6, novel molecular targets for cannabidiol. *Biochem Biophys Res Commun*. 12 août 2017;490(1):17-21.
32. Brown KJ, Laun AS, Song ZH. Cannabidiol, a novel inverse agonist for GPR12. *Biochem Biophys Res Commun*. 4 nov 2017;493(1):451-4.
33. Nichols JM, Kaplan BLF. Immune Responses Regulated by Cannabidiol. *Cannabis Cannabinoid Res*. 27 févr 2020;5(1):12-31.
34. Couch DG, Tasker C, Theophilidou E, Lund JN, O'Sullivan SE. Cannabidiol and palmitoylethanolamide are anti-inflammatory in the acutely inflamed human colon. *Clin Sci*. 25 oct 2017;131(21):2611-26.
35. Wang Y, Wang X, Yang Y, Quan Q, Huo T, Yang S, et al. Comparison of the in vitro Anti-Inflammatory Effect of Cannabidiol to Dexamethasone. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 31 déc 2022;15:1959-67.
36. Xu DH, Cullen BD, Tang M, Fang Y. The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. *Curr Pharm Biotechnol*. 1 avr 2020;21(5):390-402.
37. Heineman JT, Forster GL, Stephens KL, Cottler PS, Timko MP, DeGeorge BR. A Randomized Controlled Trial of Topical Cannabidiol for the Treatment of Thumb Basal Joint Arthritis. *J Hand Surg*. 1 juill 2022;47(7):611-20.
38. Vela J, Dreyer L, Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Duch KS, Kristensen S. Cannabidiol treatment in hand osteoarthritis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PAIN*. juin 2022;163(6):1206.
39. Vilela LR, Lima IV, Kunsch ÉB, Pinto HPP, de Miranda AS, Vieira ÉLM, et al. Anticonvulsant effect of cannabidiol in the pentylenetetrazole model: Pharmacological mechanisms, electroencephalographic profile, and brain cytokine levels. *Epilepsy Behav*. oct 2017;75:29-35.
40. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 17 mai 2018;378(20):1888-97.

41. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 25 mai 2017;376(21):2011-20.
42. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 1 mars 2021;78(3):285-92.
43. Pramhas S, Thalhammer T, Terner S, Pickelsberger D, Gleiss A, Sator S, et al. Oral cannabidiol (CBD) as add-on to paracetamol for painful chronic osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Reg Health - Eur*. 10 nov 2023;35:100777.
44. Micallef J, Batisse A, Revol B. Pharmacologie du cannabidiol : points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme. *Therapies*. sept 2022;77(5):585-90.
45. <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/04/12/20221412-rapport-gpco-evaluation-des-interactions-cannabis-a-usage-medical.pdf> [Internet]. [cité 11 juill 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/04/12/20221412-rapport-gpco-evaluation-des-interactions-cannabis-a-usage-medical.pdf>
46. Lachenmeier DW, Sproll C, Golombek P, Walch SG. Does Cannabidiol (CBD) in Food Supplements Pose a Serious Health Risk? Consequences of the EFSA Clock Stop Regarding Novel Food Authorisation. 2022;
47. Henderson RG, Vincent M, Rivera BN, Bonn-Miller MO, Doepker C. Cannabidiol safety considerations: Development of a potential acceptable daily intake value and recommended upper intake limits for dietary supplement use. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1 oct 2023;144:105482.
48. RÈGLEMENT (UE) 2022/1393 DE LA COMMISSION du 11 août 2022 [Internet]. [cité 11 juill 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R1393>
49. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
50. Qu'est ce qu'un médicament ? - Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. 2020 [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/quest-ce-quun-medicament/>
51. Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. VIDAL. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/qu-est-ce-qu-un-medicament.html>
52. Compléments alimentaires - Présentation générale [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/s%C3%A9curit%C3%A9/produits-alimentaires/complements-alimentaires>

53. Nouveaux aliments | EFSA [Internet]. 2024 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/novel-food>
54. Que sont les nouveaux aliments et ingrédients alimentaires (novel foods) ? [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2020 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-nouveaux-aliments-et-ingr%C3%A9dients-alimentaires-novel-foods>
55. Etiquetage, présentation et publicité des compléments alimentaires [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/etiquetage-presentation-et-publicite-des-complements-alimentaires>
56. Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2019 [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-n%C3%A9cessit%C3%A9-dune-consommation-%C3%A9clair%C3%A9e>
57. Compléments alimentaires - Les substances à but nutritionnel ou physiologique [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-substances-a-but-nutritionnel-ou-physiologique>
58. Règlement CE 1223/2009 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 30 novembre 2009 [Internet]. [cité 28 mai 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32009R1223>
59. L'étiquetage de vos produits cosmétiques [Internet]. [cité 28 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/letiquetage-de-vos-produits-cosmetiques>
60. Règlement (UE) n° 655/2013 de la Commission du 10 juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L juill 10, 2013. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2013/655/oj/fra>
61. Règles de mise sur le marché des produits cosmétiques [Internet]. [cité 28 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/regles-mise-sur-marche-des-produits-cosmetiques>
62. EUR-Lex - 32002R0178 - FR Règlement CE n° 178/2002 [Internet]. Journal officiel n° L 031 du 01/02/2002 p. 0001 - 0024; OPOCE; [cité 18 mai 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32002R0178>
63. Denrées alimentaires : quelles sont les règles d'étiquetage ? [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/particuliers/denrees-alimentaires-regles-etiquetage>
64. Controlled Substances Act. In: Wikipedia [Internet]. 2024 [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Controlled_Substances_Act&oldid=1221660411

65. USDA ERS - 2018 Farm Bill [Internet]. [cité 29 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ers.usda.gov/topics/farm-bill/2018-farm-bill/>
66. Tobelem B. Les législations sur le cannabis dans l'Union européenne [Internet]. Touteleurope.eu. 2024 [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.touteleurope.eu/societe/les-legislations-sur-le-cannabis-en-europe/>
67. Chanvre - Commission européenne [Internet]. [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: https://agriculture.ec.europa.eu/farming/crop-productions-and-plant-based-products/hemp_fr
68. Court of Justice of the European Union. A Member State may not prohibit the marketing of cannabidiol (CBD) lawfully produced in another Member State when it is extracted from the Cannabis sativa plant in its entirety and not solely from its fibre and seeds [Internet]. PRESS RELEASE No 141/20 nov 19, 2020. Disponible sur: <https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2020-11/cp200141en.pdf>
69. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Bohn T, Castenmiller J, De Henauw S, Hirsch-Ernst KI, et al. Statement on safety of cannabidiol as a novel food: data gaps and uncertainties. EFSA J. 2022;20(6):e07322.
70. Les évaluations du cannabidiol en tant que nouvel aliment sont suspendues dans l'attente de nouvelles données | EFSA [Internet]. 2022 [cité 18 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/news/cannabidiol-novel-food-evaluations-hold-pending-new-data>
71. Le CBD | MILDECA [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/le-cbd>
72. Lunn J, Theobald HE. The health effects of dietary unsaturated fatty acids. Nutr Bull. 2006;31(3):178-224.
73. Liste des allegations de sante utilisables [Internet]. 2024 [cité 16 juin 2024]. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/documentation/publications/publications_externes/liste-des-allegations-de-sante-utilisables.xlsx
74. L'ANMV rappelle l'interdiction d'utilisation du cannabis et de ses produits dérivés en médecine vétérinaire [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2023 [cité 12 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/1%E2%80%99anmv-rappelle-1%E2%80%99interdiction-d%E2%80%99utilisation-du-cannabis-et-de-ses-produits-d%C3%A9riv%C3%A9s-en>
75. Rapport annuel (2023) de l'association Sanydiet [Internet]. 2024 [cité 12 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=1UbBBLMj48w>

Fiche signalétique

Nom : MERCHEZ

Prénom : Florian

Né le 22 mai 1998 à MULHOUSE

Titre de la thèse :

LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES A BASE DE CBD

Soutenue le 12 septembre 2024, Faculté de Pharmacie de Strasbourg

N° d'Ordre :

Résumé :

Le CBD est un composé récent, aussi bien dans le secteur du médicament que dans le secteur du complément alimentaire. De ce fait, la recherche concernant ses propriétés pharmacologiques et toxicologiques est en constante évolution. La législation qui régit sa commercialisation et son statut est également en constante évolution, car c'est un cas particulier. En effet, cette substance a la particularité de provenir du chanvre (*Cannabis sativa L.*), une plante considérée comme stupéfiante. Le chemin jusqu'à l'obtention de son statut de complément alimentaire en France va être long. Différents statuts vont se succéder et la législation va énormément évoluer en très peu de temps. Le principal frein va être le manque de données concernant la toxicité du CBD. Le rapprochement réalisé par le grand public, entre le CBD et le cannabis médical, va être l'une des raisons de son arrivée dans les officines. Le rôle du pharmacien vis-à-vis de ce nouveau produit de santé est primordial. En effet en tant que professionnel de santé de premier recours, le pharmacien va être sollicité pour l'obtention de ce produit. Afin de pouvoir toujours apporter des conseils avisés et sécurisés à ses patients, le pharmacien se doit donc d'être informé des actualités médicales, scientifiques et législatives des produits qu'il commercialise.

Mots clés :

CBD, Cannabidiol, Chanvre, Compléments alimentaires, Denrées alimentaires, Officine, Conseils

Nom du Directeur de Thèse : Sergio ORTIZ AGUIRRE

