

# Expérimentation clinico-pharmacologique de la prescription de CBD en clinique addictologique

(Version 3.5, mars 2022) Dr Christian SUEUR, GRECC.

Aujourd’hui, il n’est plus tabou au plan international de penser et d’appliquer des prescriptions de cannabinoïdes en clinique psychiatrique et addictologique.<sup>1</sup>

En France, lors de la première séance du C.S.S.T. « *Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis en France* », le 12 décembre 2018, c'est « le membre psychiatre » du C.S.S.T., le docteur George Brousse lui-même, qui souhaitait d'emblée « que soit mentionnée l'utilisation potentielle du CBD dans les troubles psychiatriques et de l'addiction, tout en précisant que le THC aggrave certains troubles psychiatriques »<sup>2</sup> ; à l'unisson, le Dr Florence Vorspan, au nom de l'Association Française de Psychiatrie Biologie et de Neuro-psychopharmacologie (AFPB) évoquait le fait que parmi les 56 études cliniques de l'époque avec des produits contenant du CBD (aujourd'hui il s'agit de 268 études cliniques sur ClinicalTrial.gov)<sup>3</sup>, beaucoup concernent « *des indications psychiatriques ou addictologiques* »<sup>4</sup>.

En particulier, il existe un certain nombre de problématiques cliniques pouvant bénéficier d'une auto-prescription, ou d'une prescription médicale de produits contenant du Cannabidiol, en pratique addictologique.<sup>5</sup>

---

<sup>1</sup> MARTINEZ D.M. : Cannabis and Cannabinoids : Weighing the benefits and Risks in Psychiatric Patients, *Medscape.com*, December 18, 2020.

[www.medscape.com/viewarticle/942356\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/942356_print)

<https://www.grecc.org/publications/bibliographies/bibliographie-cannabis-et-cannabinoides-en-psychiatrie-docteur-christian-sueur-grecc-janvier-2022/>

<sup>2</sup> [https://www.ansm.sante.fr/content/download/162801/2129497/version/1/file/Synthese\\_CSST-Cannabis\\_2018-11-12.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/162801/2129497/version/1/file/Synthese_CSST-Cannabis_2018-11-12.pdf)

<sup>3</sup> Cf Annexe 2.

<sup>4</sup> cf plus loin, pp 14-22.

<sup>5</sup> PRUD'HOMME M., CATA R., JUTRAS-ASWAD D. : Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors : a systematic review of the evidence, *Substance Abuse : Research and Treatment*, 2015, 9, 33-38.

Doi : 10.4137/SART.S25081

SPANAGEL R. : Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction : from mechanisms to interventions, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2020, 22, (3), 241-250.

Doi : 10.31887/DCNS.2020.22.3/rspanagel

MOREL A., DEREUX P., AZUAR J., QUESTEL F., BELLIVIER F., MRIE-CLAIRES C., FATSEAS M., VORSPAN F., BLOCH V. : Clinical Trials of Cannabidiol for Substance Use Disorders : Outcome Measures, Surrogate Endpoints, and Biomarkers, *Frontiers in Psychiatry*, 2021, 12, Article 565617.

Doi : 10.3389/fpsyg.2021.565617

GONZALEZ-CUEVAS G., MARTIN-FARDON R., KERR T.M., STOUFFER D.G., PARSONS L.H., HAMMELL D.C., BANKS S.L., STINCHCOMB A.L., WEISS F. : Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use : Preclinical proof of principle, *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43, (10), 2036-2045.

Doi : 10.1038/S41386-018-0050-8

Le Cannabidiol (CBD ou 2-[(6R)-6-isopropenyl-3-methyl-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-1,3-benzene-diol)<sup>6</sup> est un phytocannabinoïde naturel ; il a été identifié pour la première fois en 1940 dans un extrait de cannabis sauvage, dans le Minnesota, par Adams et al. de l'Université de l'Illinois,<sup>7</sup> mais sa structure n'a été complètement élucidée qu'en 1963, par Raphael Mechoulam et al. (« le découvreur » du THC et des anandamides).<sup>8</sup>

Le présent projet a pour objectif de proposer une expérimentation de prescription et de délivrance, en C.S.A.P.A., de CBD à des patients présentant des poly-addictions pharmacologiques, essentiellement alcool, psychostimulants (cocaïne, substances amphétaminiques), cannabis, benzodiazépines, et opiacés.

L'Objectif de ce projet est donc double :

- D'une part un **objectif thérapeutique** : utiliser les dimensions anxiolytiques et antidépressives du CBD pour « substituer » les mêmes dimensions auto-thérapeutiques anxiolytiques et antidépressives qui sont à la base de l'addiction aux autres substances utilisées par le patient (cannabis, alcool, psychostimulants, opiacés, benzodiazépines...)
- D'autre part, un **objectif de réduction des risques**, tant il est médicalement prouvé que les dommages éventuels liés à une consommation de CBD sont sans commune mesure à ceux pouvant être imputés aux substances addictives sus-citées.

---

<https://www.grecc.org/publications/bibliographies/bibliographie-cannabidiol-cbd-docteur-christian-sueur-grecc-fevrier-2020/>

<sup>6</sup> <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cannabidiol#section=Information-Sources>

<sup>7</sup> ADAMS R., HUNT M., CLARK J.H. : Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp, *Journal of the American Chemical Society*, 1940, 62, 196-200.

Doi : 10.1021/ja01858a058

<sup>8</sup> MECHOULAM R., SHVO J. : The structure of cannabidiol, *Tetrahedron*, 1963, 19, 2073-2078.

Doi : 10.1016/0040-4020(63)85022-X

GAONI Y., MECHOULAM R. : Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish, *Journal of the American Chemical Society*, 1964, 86, (8), 1646-1647.

## Le cannabis thérapeutique dans le monde aujourd’hui

« Le feu vert donné à l’expérimentation du cannabis thérapeutique, au décours d’un décret du 9 octobre 2020 publié par le ministère de la Santé, fait de la France le 22<sup>e</sup> pays à s’engager dans cette voie. L’utilisation du chanvre médical est en effet autorisée, entre autres, en Allemagne, en Autriche, en Norvège, aux Pays-Bas (pionnier en matière de cannabis thérapeutique et récréatif, où la légalisation date de 2003), en République tchèque, en Italie, ou encore au Royaume-Uni – qui vient de quitter l’UE.

Dans le reste du monde, les exemples se multiplient. Aux États-Unis, la Californie a été le premier État à légaliser son utilisation, dès 1996 ; une trentaine d’autres ont suivi, à l’image du Colorado, autorisant parfois au passage la consommation récréative. Le Canada permet la prise de cannabis thérapeutique depuis 2001, le Chili depuis 2014, l’Australie depuis 2016, la Thaïlande depuis 2018 (premier pays d’Asie à le faire) ; Israël a pris position, elle, en 1999. Plus récemment, la Chine a autorisé officiellement l’usage du cannabis médical – mais uniquement à base de cannabidiol, le THC étant interdit. »<sup>9</sup>

## Le cadre de « l’expérimentation du cannabis thérapeutique en France »<sup>10</sup>

Le Cannabis a été classé « *stupéfiant sans utilité thérapeutique* » dans la Convention Internationale sur les stupéfiants de New York en 1961<sup>11</sup>.

Quoiqu’il en soit de nombreux Pays ont commencé à contester ce classement (« scheduling ») dès la fin des années 1990, aux USA, Pays qui a pourtant été leader dans l’interdiction internationale de 1961, puis l’Uruguay, et le Canada.

En novembre 2020, l’ONU est allée dans le même sens, en reclassant le Cannabis parmi les stupéfiants ayant un rôle thérapeutique, 60 après son interdiction totale, au plan international.<sup>12</sup>

Ce cadre a été mis en place, en conclusion d’un travail d’audition et d’expertise confié par l’ANSM à un *Comité Scientifique Spécialisé Temporaire*<sup>13</sup>, présidé par le Président de la Commission des Stupéfiants, le Pr Nicolas Augier, psychiatre et pharmacologue<sup>14</sup>.

<sup>9</sup> SCIENCES et AVENIR : Cannabis thérapeutique : où en sommes-nous ?, 9/12/2020.

[https://www.sciencesetavenir.fr/vie-pratique/cannabis-therapeutique-ou-en-sommes-nous\\_149854](https://www.sciencesetavenir.fr/vie-pratique/cannabis-therapeutique-ou-en-sommes-nous_149854)

<sup>10</sup> [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Cadre-de-l-expérimentation-du-cannabis-a-usage-medical/\(offset\)/2#paragraph\\_168831](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Cadre-de-l-expérimentation-du-cannabis-a-usage-medical/(offset)/2#paragraph_168831)

<sup>11</sup> <https://www.unodc.org/unodc/en/commissions/CND/conventions.html>

<sup>12</sup> [https://www.lemonde.fr/societe/article/2020/12/02/l-onu-reconnait-officiellement-l-utilite-medicale-du-cannabis\\_6061964\\_3224.html](https://www.lemonde.fr/societe/article/2020/12/02/l-onu-reconnait-officiellement-l-utilite-medicale-du-cannabis_6061964_3224.html)

<sup>13</sup> <https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-specialises-temporaires/Comites-scientifiques-temporaires/Comites-scientifiques-temporaires/CSST-Evaluation-de-la-pertinence-et-de-la-faisabilite-de-la-mise-a-disposition-du-cannabis-therapeutique-en-France>

<sup>14</sup> Authier N. : Futures prescriptions de cannabis à visée thérapeutique : mode d’emploi, *The Conversation*, 23 juin 2019.

A partir du mois de mars 2021, ce sont donc 3000 patients français qui vont pouvoir être soignés avec du cannabis, dans le cadre des 5 indications retenues par le CSST.

### Médicaments mis à disposition, modes d'administration, ratios et posologies

- mise à disposition de médicaments à base de fleurs séchées de cannabis et d'extraits à spectre complet
- mise à disposition de formes à effet immédiat et à effet prolongé :
  - formes à effet immédiat : mise à disposition de formes sublinguales et inhalées (huile et fleurs séchées pour vaporisation ...)
  - formes à effet prolongé : mise à disposition de formes orales (solution buvable et capsules d'huile...).
- mise à disposition des 5 ratios THC/CBD suivants : THC 1 : 1 CBD, THC 1 : 20 CBD, THC 1 : 50 CBD, THC 5 : 20 CBD et THC 20 : 1 CBD
- adaptation posologique par titration par le médecin jusqu'à obtention de la dose minimale efficace et/ou d'effets indésirables tolérables par le patient.

### Conditions de prescription et de délivrance

- initiation du traitement réservée aux médecins exerçant dans des centres/structures de référence prenant en charge les 5 indications listées ci-dessous, sur tout le territoire
- prescription effectuée par le médecin du centre /structure de référence jusqu'à stabilisation du patient
- *indications retenues pour la phase expérimentale en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance (effets indésirables) des thérapeutiques médicamenteuses ou non accessibles et notamment des spécialités à base de cannabis ou de cannabinoïdes déjà disponibles en tenant compte des recommandations de bonnes pratiques :*
  - douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles,
  - certaines formes d'épilepsie pharmaco-résistantes,
  - dans certains symptômes rebelles en oncologie (tels que nausées, vomissements, anorexie...),
  - dans les situations palliatives,
  - dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central
- participation à l'expérimentation, des centres et des médecins, sur la base du volontariat
- relai possible en médecine de ville, une fois le traitement du patient stabilisé, et après accord préalable entre les deux médecins
- formation préalable obligatoire des prescripteurs (plateforme e-learning)

- renseignement obligatoire par les médecins d'un registre national électronique de suivi des patients mis en place par l'ANSM
- dispensation par les pharmacies à usage intérieur (PUI) et en officine
- dispensation possible par le pharmacien uniquement si le prescripteur a suivi la formation et renseigné le registre lors de la prescription
- maintien de l'accès aux médicaments utilisés durant toute la phase expérimentale pour les patients ayant un bénéfice/risque favorable.

#### Contre-indications et précautions d'emploi

- contre-indication chez la femme enceinte et allaitante
- mise en place d'une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer
- mise en garde sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- prescription possible quel que soit l'âge si le bénéfice est supposé favorable compte tenu de la sévérité du trouble.

#### Suivi des patients et évaluation des effets indésirables

- mise en place du registre national électronique pour assurer le suivi des patients traités avec du cannabis à visée thérapeutique
- recueil et analyse des données du registre dont les effets indésirables et des premières données d'efficacité du cannabis à visée thérapeutique
- le registre de suivi des patients aura pour objet principal d'évaluer l'expérimentation.

Le démarrage de ce projet devait initialement se faire en septembre 2019 ; à cette époque, Olivier Véran (alors député LREM de la 1ère circonscription de l'Isère) avait déposé un amendement dans le sens d'autoriser cette première expérimentation française d'utilisation du chanvre dans la prise en charge médicale.

Deux obstacles importants avaient alors, outre la « lenteur » législative, participé à repousser cette expérimentation :

- l'absence de produit « *made in France* », pour les extraits de plantes, les teintures, huiles, spray et pommade, produits dans des Pays étrangers (USA, Canada, Suisse, Portugal, Pays Bas, Espagne, République Tchèque, Israël, Australie...)

- l'absence d'AMM<sup>15</sup> européenne et française (jusqu'à 2021) pour le CBD du laboratoire GW Pharmaceuticals (Epidiolex®) pour les **épilepsies « rebelles »** (« syndromes d'Épilepsie orphelines de l'Enfant » : syndrome de Dravet, syndrome de Lennox-Gastaut, et sclérose tubéreuse de Bourneville<sup>16</sup>).

---

<sup>15</sup> « Autorisation de Mise sur le Marché »

<sup>16</sup> GW Pharmaceuticals and Greenwich Biosciences Announce : FDA Acceptance of sNDA Filing with priority Review for Epidiolex® (cannabidiol) in the Treatment of Seizures Associated with Tuberous Sclerosis Complex, 2020. <http://ir.gwpharm.com/node/11346/pdf>

Rappelons que, dans l'indication de la ***Sclérose En Plaque***, l'ATU pour le Sativex®(THC + CBD sous différents ratios), avait été obtenue en 2014 sur décision de Marisol Touraine, alors Ministre de la Santé du Gouvernement du Président Hollande, mais le remboursement avait reçu un Avis négatif de la Commission de la Transparence de la H.A.S. du 22/10/2014, compte tenu d'un SMR considéré comme « faible » ; de ce fait, à l'époque, le produit n'avait pas été distribué en France par le Laboratoire producteur, GW Pharmaceuticals.

Puis, c'est la crise sanitaire liée à la COVID 19 qui a « gelé » le démarrage de cette expérimentation.

Aujourd'hui, l'expérimentation a commencé dans des centre « choisis » et répertoriés par l'ANSM (Centre de soins de « spécialités médicales », en rapport avec l'indication clinique retenue : Centre de la Douleur, Services de Neurologie, d'Oncologie...), avec des praticiens choisis et « formés » spécifiquement, par un programme d'e-learning...

C'est un décret du 9 octobre 2020, publié par le Ministère de la Santé, signé par Olivier Véran, devenu Ministre de la santé, qui fixe les conditions législatives à cette expérimentation qui a démarré au printemps 2021.

6 entreprises fourniront le cannabis thérapeutique en France : faute de capacité actuellement des chanvriers ou des industriels de la pharmacie française, de répondre intégralement de façon positive au Cahier des Charges de l'ANSM, ce sont 5 entreprises étrangères non européennes qui se sont vu attribuées la capacité de fournir gratuitement le cannabis nécessaire à l'expérimentation telle que définie par les textes ; ce sont les entreprises retenues comme « *titulaires* ».

Ces entreprises sont deux « *géants* » canadiens, Aurora et Tilray, une entreprise israélienne, Panaxia, et deux australiennes, Little Green Pharma et Althea.<sup>17</sup>

Aucun fournisseur français n'a été nommé, mais la seule entreprise européenne retenue comme « *suppléante* », la britannique Emma, vient de s'associer avec le laboratoire français d'homéopathie, Boiron, qui se diversifie, après que le gouvernement français ait mis l'industrie de l'homéopathie en péril en refusant de poursuivre le remboursement par la Sécurité Sociale des granules homéopathiques, spécialité du laboratoire Boiron.

Concernant la création d'une « *filière française* », le Rapporteur de la Mission Parlementaire sur le cannabis thérapeutique a indiqué que le gouvernement mène « des travaux en parallèle de l'expérimentation pour modifier l'article du code de santé publique en question et permettre une production encadrée en France ; ces travaux prennent du temps car ils supposent de nombreuses consultations ministrielles compte-tenu du temps long de production et d'agriculture, il ne me semble pas envisageable de faire entrer des producteurs français dans l'expérimentation, cela n'empêche pas qu'ils pourront participer à la production quand l'expérimentation sera généralisée ».<sup>18</sup>

---

<sup>17</sup> <https://www.newsweed.fr/six-entreprises-cannabis-therapeutique-france/>

<sup>18</sup> <https://www.newsweed.fr/gouvernement-refuse-production-nationale-cannabis-therapeutique/>

Par contre, concernant le CBD, les modifications législatives devraient être plus rapides : « *C'est une négociation qui a lieu en coulisses. La Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (Mildeca), qui travaille aujourd'hui à la refonte de l'arrêté de 1990 encadrant la production de chanvre, a rencontré les producteurs français de chanvre. Objectif : faire évoluer la loi avant le mois de juin, pour leur permettre de récolter la fleur de Cannabis, un potentiel premier pas vers une production de CBD en France. Une petite révolution, dans un pays qui importe la quasi-totalité de cette substance aux vertus apaisantes. Jusqu'à présent, l'arrêté du 22 août 1990 était interprété par la Mildeca comme une restriction à la récolte des fleurs de chanvre et leur transformation. « Sont autorisées la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale (fibres et graines) des variétés de Cannabis sativa L. répondant aux critères suivants : la teneur en THC de ces variétés n'est pas supérieure à 0,20 % », précise le texte.*

*Le récent arrêt Kanavape est néanmoins venu clarifier la chose et autoriser la vente de produits à base de CBD extrait de fleur, alors même que le CBD serait interdit de fabrication en France. La parenthèse « (fibres et graines) » est primordiale.*

*Avec cet arrêté, les chanvriers doivent aujourd'hui jeter la fleur après récolte. Et c'est précisément la fleur qui renferme les cannabinoïdes, dont le CBD et le THC. Elle est donc indispensable pour créer des produits à base de CBD, 100% légaux en France depuis l'arrêt « Kanavape » pour peu que le CBD ait été extrait à l'étranger.*

*La Mildeca, placée sous l'autorité du Premier ministre cherche aujourd'hui à « sécuriser de la production à la commercialisation du CBD », explique Nathalie Fichaux. La directrice de l'interprofession du chanvre, jointe par Newsweed ».<sup>19</sup>*

La fourniture de dérivés du cannabis ayant des « qualités pharmacologiques » précises, constitue aujourd’hui, de façon internationale, un enjeu important et complexe de la recherche neurobiologique, et de la pharmacopée.

*“Emerging research has begun to reveal the pharmacology and molecular targets of the minor cannabinoids. Due to the wide spectrum of molecular effects involved with cannabinoid consumption, it is clear that there are a range of medical ailments that could be addressed through endocannabinoid augmentation using secondary metabolites of Cannabis. Here, we have illustrated that via the utilization of specific minor cannabinoids, which share some, but not all targets of THC and CBD, the medical reach of cannabinoid-containing pharmaceuticals could potentially be broadened. However, there are many challenges that currently impede this possibility, even outside of the international legal environment. Firstly, there is further room for significant characterization of minor cannabinoid pharmacology, and currently, disease-orientated preclinical and clinical trials are lacking. Critically, techniques for producing cannabinoid isolates—even CBD and THC—are still in their infancy, and this remains a clear barrier to large-scale commercialization of pharmaceutical cannabinoids.”<sup>20</sup>*

---

<sup>19</sup> <https://www.newsweed.fr/mildeca-nouvelle-loi-chanvre-cbd-juin/>

<sup>20</sup> OULTRAM J.M.J., PEGLER J.L., BOWSER T.A., NEY L.J., EAMENS A.L., GROF C.P.L. : *Cannabis sativa : Interdisciplinary Strategies and Avenues for Medical and Commercial Progression Outside of CBD and THC*, *Biomedicines*, 2021, 9, 234, 1-42.

Doi : 103390/biomedicines9030234

L'ensemble des produits qui vont être mis à disposition des prescripteurs et des patients est spécifié dans la Décision du 25/01/2021 fixant la liste des entreprises retenues pour fournir et distribuer à titre gratuit les médicaments à base de cannabis dans le cadre de l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020<sup>21</sup>.

Trois catégories de produits sont précisées :

- **Ratio THC dominant** (Fleur THC > 8 %, CBD < 1 % ; Huile THC > 5 mg/ml, CBD < 1 mg/ml ; Forme orale à ingérer THC > 5 mg/ml, CBD < 1 mg/ml)
- **Ratio équilibré en THC et CBD** (Fleur THC et CBD > 5 % ; Huile THC et CBD > 5 mg/ml ; Forme orale à ingérer THC et CBD > 5 mg/ml)
- **Ratio CBD dominant** (Fleur THC < 5 % CBD > 5 % ; Huile THC < 1 mg/ml, CBD > 5 mg/ml ; huile THC < 5 mg/ml, CBD > 5 mg/ml).

---

<sup>21</sup> <https://www.ansm.sante.fr/Decisions/Experimentation-Cannabis-a-usage-medical-Experimentation-du-cannabis-a-usage-medical/Decision-du-25-01-2021-fixant-la-liste-des-entreprises-retenues-pour-fournir-et-distribuer-a-titre-gratuit-les-medicaments-a-base-de-cannabis-dans-le-cadre-de-l-expérimentation-prevue-a-l-article-43-de-la-loi-n-2019-1446-du-24-decembre-2019-de-financement-de-la-sécurité-sociale-pour-2020>

## Le statut « (il)légal » du CBD<sup>22</sup>

Une récente jurisprudence de la Cour de Justice de l’Union Européenne (19 novembre 2020)<sup>23</sup> rappelle de façon précise que les instances sanitaires et juridiques européennes considèrent l’emploi du CBD comme important sur le plan thérapeutique, et recommande son utilisation aux Pays de l’Union Européenne (dans les suites de « *l’affaire Kanavape* »<sup>24</sup> jugée en France en décembre 2017, et « montée en appel » au niveau de la Cour de Justice de l’Union Européenne).

Déjà, en 2018, l’OMS (WHO)<sup>25</sup> et le Conseil de l’Europe faisaient injonction aux Pays Européens de développer l’utilisation thérapeutique du Cannabis, et en particulier du CBD.

*In January 2019, the World Health Organization (WHO) via its Expert Committee of Drug Dependence proposed changes to the scheduling of CBD-containing and other non-THC containing cannabis preparations (Adhanom, 2019; WHO, 2019). Specifically, it was stated that CBD preparations should not be subject to international drug control as CBD is not intoxicating, is generally well tolerated, with no evidence of problematic use or associated public health concerns (WHO, 2017b; WHO, 2019). The therapeutic value of CBD in childhood epilepsy was also recognised (WHO, 2019). Clarification regarding the absence of scheduling of CBD is proposed to be achieved through a footnote to the “Cannabis and Cannabis Resins” section of the International Drug Control Conventions as follows: “preparations containing predominately cannabidiol and not more than 0,2 percent of delta 9-tetrahydrocannabinol are not under international control”. This proposal was later further clarified to state that “the percentage of CBD to be used in practice could be left to individual Member States”. The United Nations (UN) has delayed voting on the recommendation (Somerset, 2019), while acknowledging that CBD products are available in many countries, and that “Member States can regulate its availability using their own national legislation”.*<sup>26</sup>

---

<sup>22</sup> BISIOU Y. : Cannabidiol (CBD) et « cannabis ultra-light » : quel statut en droit français ?, *Recueil Dalloz*, Dalloz, 2018, 26, 1447-1448. ([halshs-02216269](#))

[https://www.lemonde.fr/societe/article/2018/06/11/cannabis-le-cbd-une-substance-ni-interdite-ni-autorisee\\_5312884\\_3224.html](https://www.lemonde.fr/societe/article/2018/06/11/cannabis-le-cbd-une-substance-ni-interdite-ni-autorisee_5312884_3224.html)

<https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cannabidiol-cbd-point-legislation>

<https://www.newsweed.fr/loi-cbd-france-avis-experts/>

<https://www.norml.fr/cannabidiol-cbd-molecule-legale-non-stupefiant>

<sup>23</sup> <https://www.grecc.org/actualites/pour-la-justice-europeenne-le-cbd-nest-pas-un-stupefiant-et-ne-peut-etre-interdit-en-france-camille-stromboni-le-monde-20-novembre-2020/>

<https://www.grecc.org/actualites/le-cbd-enfin-legal-la-decision-de-la-cour-europeenne-sur-l'affaire-kanavape-est-une-claque-pour-la-france/>

<sup>24</sup> <https://www.newsweed.fr/cbd-kanavape-nations-unies/>

<sup>25</sup> Expert Committee on Drug Dependence, World Health Organization : Cannabidiol (CBD), Critical Review Report, Fortieth Meeting, Geneva, 4-7 June 2018.

<https://who.int/medicines/access/controlled-substances/CannabidiolCriticalReview.pdf>

<https://www.newsweed.fr/loms-recommande-officiellement-de-ne-pas-classer-le-cbd-comme-substance-controlee/>

<https://news.un.org/fr/story/2020/12/1083712>

<sup>26</sup> McGREGOR I.S., CAIRNS E.A., ABELEV S., COHEN R., HENDERSON M., COUCH D., ARNOLD J.C., GAULD N. : Access to cannabidiol without a prescription : A cross-country comparison and analysis, *International Journal of Drug Policy*, 2020, 85, 102935.

Doi : 10.1016/j.drugpo.2020.102935

La Commission européenne, elle, avait ainsi proposé un vote des états membres de l'UE afin de s'aligner sur les recommandations de l'OMS concernant la réglementation du cannabis thérapeutique. C'est une résolution du Parlement Européen datant du 13 février 2018, qui a demandé une telle mesure, celle-ci devait, en effet, permettre de reconnaître que le cannabis et la résine de cannabis ont une valeur médicale : « *Les députés demandent aux États membres de permettre aux médecins de prescrire des médicaments à base de cannabis. Lorsqu'ils sont efficaces, ces médicaments doivent être couverts par les régimes d'assurance maladie de la même manière que les autres types de médicaments* », notait ainsi le Parlement.

« *Adoptée par le Conseil de l'Europe, cette résolution devrait envoyer un signal fort pour la session à venir de la CND à Vienne. Pour ses partisans, l'objectif est le retrait du cannabis et de la résine de cannabis du Tableau IV de la Convention unique sur les stupéfiants de l'ONU (1961), qui bloque largement les usages médicaux du cannabis* »<sup>27</sup>. Cette résolution a donc été adoptée le 13 février 2019.<sup>28</sup>

Et c'est le 2 décembre 2020 que l'ONU a « déclassifié » le cannabis<sup>29</sup> de la catégorie « *stupéfiant sans intérêt médical* », autorisant de fait, mondialement, le « *cannabis thérapeutique* ».

### L'absence de législation propre au CBD « dans un cadre thérapeutique »

A l'issue de la 40<sup>e</sup> réunion de l'ECDD (Comité d'Experts sur la Dépendance aux Drogues de l'OMS), les experts recommandèrent explicitement de ne pas classer le CBD sur la liste internationale des substances contrôlées.<sup>30</sup>

Cela reste une substance psychoactive (tropisme positif pour le système nerveux), et modificateur du psychisme, particulièrement par sa capacité interactive avec les récepteurs cérébraux (**agoniste 5-HT1A et antagoniste CB1/CB2**), mais, et c'est aussi cela qui en fait son intérêt ; selon l'état des connaissances actuelles, il a été constaté une absence de risque démontré de pharmacodépendance<sup>31</sup>, et une très bonne sécurité d'emploi cf « effets indésirables » et « interactions médicamenteuses » (pp 24-28 et 29-31).

Toute la question est celle de la réglementation de ces substances dites « de confort » : le CBD peut possiblement prétendre à *un double statut, de médicament* comme c'est le cas dans la spécialité Epidyolex® autorisée, après les USA, au sein l'Union Européenne, puis en France, au titre des maladies « orphelines » (Orphan) résistantes aux thérapeutiques existantes, et de

<sup>27</sup> <https://www.europeanscientist.com/fr/sante/la-commission-ouvre-la-voie-au-cannabis-therapeutique/>

<sup>28</sup> <https://www.newsweed.fr/parlement-europeen-resolution-utilisation-therapeutique-cannabis/>

<sup>29</sup> <https://faaat.net/blog/ecdd41-outcome/>

<https://www.euractiv.fr/section/sante-modes-de-vie/news/meps-cannabis-reclassification-to-unlock-potential-for-its-medical-use/>

<sup>30</sup> [https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2\\_CBD.pdf](https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2_CBD.pdf)

<sup>31</sup> SCHOEDEL K.A., SZETO I., SETNIK B., SELLERS E.M., LEVY-COOPERMANN N., MILLS C., ETGES T., SOMMERVILLE K. : Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users : A randomized, double blind, controlled trial, *Epilepsy Behaviors*, 2018, 88, 162-171.

**substances de confort**, à des doses plus faibles, avec certaines restrictions d'accessibilité (âge, grossesse...) et des exigences de qualité et d'homogénéité des produits proposés<sup>32</sup>.

Il en est de même aux USA, où la complexité des règlements concernant le CBD font qu'actuellement encore, malgré l'autorisation de l'emploi de l'Epidiolex® dans les épilepsies « rebelles » infantiles, les obstacles sont encore nombreux ; ces obstacles réglementaires freinent la recherche sur les capacités thérapeutiques du CBD, et fragilisent l'encadrement médical des utilisations de plus en plus nombreuses par les patients eux-mêmes, « en auto-prescription » de CBD d'origine « inconnue », et de ses risques, sur le plan de la pharmacologie, de la sécurité sanitaire, et des interactions médicamenteuses éventuelles.

Le CBD n'est pas un « stupéfiant », il n'est classé, ni dans la Convention Unique sur les Stupéfiants de New York (1961, révisée en 1972)<sup>33</sup>, ni dans la Convention des Nations Unies sur les Substances Psychotropes de 1971<sup>34</sup>.

Mais, il n'est toujours pas « complètement » reconnu en tant que **médicament**.

Par contre, l'utilisation thérapeutique de l'Epidyolex® (laboratoire GW Pharmaceuticals, CBD « pur » extrait du Cannabis<sup>35</sup>) a été progressivement reconnue au fil des dernières années, dans les indications d'épilepsie « rebelles » de l'enfant<sup>36</sup> (Syndrome de Lennox-Gastaut et Syndrome de Dravet<sup>37</sup>).

Sous le nom d'Epydyolex<sup>38</sup>, l'ATU<sup>39</sup> a été obtenue en France le 17/09/2018, et la distribution pharmaceutique a été rendue possible le 7 aout 2019 ; l'avis positif de la Commission de la Transparence de la H.A.S., pour le remboursement par la CNAM, a été édicté le 13 mai 2020<sup>40</sup>, ce qui a conduit à une AMM.<sup>41</sup>

Le CBD n'est donc pas encore considéré comme un « médicament » reconnu par l'ANSM en tant que tel dans d'autres indications neurologiques, psychiatriques ou addictologiques, alors

---

<sup>32</sup> Interview du Pr Nicolas Authier, <https://lecannabiste.com/cbd-cannabis-medical-le-professeur-authier-nous-repond/>

WHEELER M., MERTEN J.W., GORDON B.T., HAMADI H. : CBD (cannabidiol) product attitudes, knowledge, and use among young adults, *Substance Use & Misuse*, 2020, 55, (7), 1138-1145.

Doi : 10.1080/10826084.2020.1729201

<sup>33</sup> [https://www.unodc.org/pdf/convention\\_1961\\_fr.pdf](https://www.unodc.org/pdf/convention_1961_fr.pdf)

<sup>34</sup> [https://www.unodc.org/pdf/convention\\_1971\\_fr.pdf](https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_fr.pdf)

<sup>35</sup> <https://www.epidiolex.com/>

<sup>36</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18189\\_EPIDYOLEX\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18189.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18189_EPIDYOLEX_PIC_INS_AvisDef_CT18189.pdf)

<sup>37</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidiolex>

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/epidiolex-h-c-4675-p46-002-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/epidiolex-h-c-4675-p46-002-epar-assessment-report_en.pdf)

<sup>38</sup> Solution buvable 100mg/ml.

<sup>39</sup> « Autorisation Temporaire d'Utilisation » (précède une AMM)

<sup>40</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3184447/fr/epidiolex-13052020-avis-ct18189](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184447/fr/epidiolex-13052020-avis-ct18189)

<sup>41</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3184448/fr/epidiolex-cannabidiol?portal=p\\_3058934](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184448/fr/epidiolex-cannabidiol?portal=p_3058934)

que de nombreuses indications de cet ordre sont reconnues dans nombre des pays européens<sup>42</sup>, en Amérique du Nord, en Israël, en Australie et Nouvelle Zélande<sup>43</sup>, en Asie...

Pour exemple, étude de Mc GREGOR et al. (2020)<sup>44</sup>, recense l'accessibilité au CBD dans neuf pays en mai 2020 : USA, Canada, Allemagne, Irlande, Royaume Uni (UK), Suisse, Japon, Australie et Nouvelle Zélande ; dans les 7 premiers pays, le CBD est accessible librement sans prescription ; Par contre, en Australie et en Nouvelle Zélande, une prescription médicale est requise pour avoir accès à des produits contenant du CBD.

Hors prescription, le CBD se présente en huile, capsules gélifiées, en poudre cristalline purifiée, et en pommades.

La dose généralement recommandée, ne dépasse pas les 150 mg par jour, et elle est largement inférieure à celle qui est reportée comme ayant un effet thérapeutique retrouvé dans les essais cliniques, qui est alors comprise entre 300 et 1500 mg/j.

Quoiqu'il en soit, les auteurs de cette étude remarquent qu'il y a de nombreuses divergences entre les recommandations fédérales, aux USA, comme en Europe, et la réalité de l'accès aux produits manufacturés, et vendus dans le commerce « licite » (CBD shop et internet).

Par conséquent, en France, jusqu'à ce Jugement de la Cour de Justice de l'Union Européenne, les incriminations vis-à-vis du CBD concernaient les « pourvoyeurs », les fournisseurs de CBD « raffiné », pour exercice illégal de la pharmacie ou de la médecine, lorsqu'ils prônaient une utilisation thérapeutique, ou du cannabis à fort titrage en CBD et contenant un taux supérieur à 0,2 % de THC.

Actuellement du fait de cette « jurisprudence » européenne, la pourvoyance de CBD, sous toutes ses formes (plante, liquide, huile, pommade, suppositoire), si le CBD est présenté comme un produit de « bien –être », n'était plus « poursuivi sur un plan judiciaire ». <sup>45</sup>

Mais un récent arrêté législatif<sup>46</sup>, en France, viens d'interdire la fourniture de « fleurs et de feuilles brutes » de chanvre, alors là même qu'est autorisée à des fin « agricoles », la commercialisation de chanvre contenant moins de 0,3 % de CBD. Les industriels peuvent néanmoins utiliser ce chanvre pour en extraire des substances contenant du CBD.<sup>47</sup>

---

<sup>42</sup> [https://www.lemonde.fr/societe/article/2020/12/02/l-onu-reconnait-officiellement-l-utilite-medicale-du-cannabis\\_6061964\\_3224.html](https://www.lemonde.fr/societe/article/2020/12/02/l-onu-reconnait-officiellement-l-utilite-medicale-du-cannabis_6061964_3224.html)

<sup>43</sup> GULBRANSEN G., XU W., ARROLL B. : Cannabidiol prescription in clinical practice : an audit on the first 400 patients in New Zealand, *BJGP Open*, 2020, 1-8.

Doi : 10.3399/bjgpopen20X101010

<sup>44</sup> McGREGOR I.S., CAIRNS E.A., ABELEV S., COHEN R., HENDERSON M., COUCH D., ARNOLD J.C., GAULD N. : Access to cannabidiol without a prescription : A cross-country comparison and analysis, *International Journal of Drug Policy*, 2020, 85, 102935.

Doi : 10.1016/j.drugpo.2020.102935

<sup>45</sup> DESTOMBE C. : Le chanvre « bien-être », la troisième voie entre les usages thérapeutiques et récréatifs, *SWAPS*, 2020, 95, 13-15.

<sup>46</sup> [CBD : le nouvel arrêté est paru | Mildeca \(drogues.gouv.fr\)](#)

<sup>47</sup> [flyer\\_cbd - dec 2021.pdf \(drogues.gouv.fr\)](#)

Sur le plan de la législation pharmaceutique française, le CBD n'est pas reconnu par l'ANSM comme médicament, et n'a donc pas « *d'autorisation de mise sur le marché* » (AMM), ni « *d'autorisation d'emploi* » en tant que médicament, mis à part l'Epydiolex® (produit par le laboratoire anglais GW Pharmaceuticals) pour les deux maladies « orphelines », épilepsies rebelles de l'enfant, le Syndrome de Lennox-Gastaut et le Syndrome de Dravet.

La possibilité pour un médecin, et une institution de soins, de prescrire et de délivrer du CBD à des patients dans un but thérapeutique ne peut donc s'effectuer que dans le cadre d'une « *autorisation temporaire* » pour une « *expérimentation* » (ce qui est le cas pour les cinq indications reconnues par le C.S.S.T. mettant en place sous la tutelle de l'ANSM l'expérimentation débutante pour le « *cannabis thérapeutique* » en France), ou dans le cadre de la mise en place « *d'essais cliniques* ».

Les « *essais cliniques* » sont du registre de la « *recherche clinique* », et doivent obéir à un certain nombre de règles juridiques et administratives ; il faut alors soumettre le projet d'essai clinique à l'établissement de soins ou de recherche (à la « direction de la recherche » si elle existe) pour qu'il s'engage à être promoteur (assurance), au CPP (éthique) puis à l'ANSM (sécurité).

Le cadre des expérimentations est beaucoup moins strict : ce fut le cas lors de la mise en place de la substitution par la méthadone en 1994 (les essais cliniques « étrangers » furent pris en compte lors de « l'expérimentation », sans que les prescripteurs aient à « refaire » ces essais cliniques en préalable).

Nous envisageons donc d'obtenir de l'ANSM et de la HAS une autorisation « *d'expérimentation* » du CBD en Addictologie, en tant que « *6<sup>e</sup> indication* » autorisée dans le cadre de la mise en place en France du « *cannabis thérapeutique* ». Pour se faire, le paradoxe est qu'il faille vraisemblablement en passer par un « *essai clinique* » qui pourra être demandé à partir du moment où nous aurions un fournisseur de CBD « calibré », « stable », et « suivi » d'un point de vue pharmacologique, qui réponde au « *cahier des charges* » de l'ANSM.

## Propriétés physiologiques et indications neuropsychiatriques du CBD

Le cannabidiol (CBD) est donc un composé naturel du cannabis connu depuis les années 1940. Pendant très longtemps, on a considéré que le CBD n'était pas un cannabinoïde, car il n'avait pas d'action sur les récepteurs cannabinoïdes, et d'ailleurs « *pas d'action psychotrope du tout* ».

Pourtant, longtemps après que cette substance ait été isolée, de nombreux utilisateurs ont commencé à en vanter les propriétés thérapeutiques, et, profitant du flou juridique la concernant, dès que des produits commerciaux ont commencé à apparaître, s'est constitué un « *marché du bien-être* ». <sup>48</sup>

C'est dès les années 1970, que les effets antiépileptiques du CBD ont été découverts<sup>49</sup>. Entre les années 1980 et 2000, un grand nombre d'effets propres au CBD sont mis en évidence.<sup>50</sup>

John M. McPartland et al. résument l'évolution des connaissances progressivement mises en évidence concernant les effets neurophysiologiques du CBD dans un article de synthèse, en 2015<sup>51</sup> :

Landmark 20th century studies regarding the effects of CBD upon THC.<sup>a</sup>

Animal studies :

CBD combined with isomeric tetrahydrocannabinols caused 'synergistic hypnotic activity in the mouse' – Loewe and Modell, 1941.  
CBD inhibited THC effects on mouse catatonia, rat ambulation and rat aggression, but potentiated THC effects on mouse analgesia and rat rope climbing – Karniol and Carlini, 1973.  
CBD decreased THC suppression of behaviour in rats and pigeons – Davis and Borgen, 1974.  
CBD potentiated THC-induced changes in hepatic enzymes – Poddar et al., 1974.  
CBD increased THC potentiation of hexobarbitone in rats – Fernandes et al., 1974.  
CBD increased THC reduction of intestinal motility in mice – Anderson et al., 1974.

<sup>48</sup> AUTHIER N. : L'ambivalence du cannabidiol : produit récréatif ou thérapeutique ? ; *The Conversation*, 20 juin 2018.

<https://theconversation.com/lambivalence-du-cannabidiol-produit-recreatif-ou-therapeutique-97678>

CORROON J., PHILLIPS J.A. : A cross-sectional study of cannabidiol users, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2018, 3, (1), 152-161.

Doi : 10.1089/can.2018.0006

<sup>49</sup> STOCKINGS E., ZAGIC D., CAMPBELL G., WEIR M., HALL W.D., NIELSEN S. et al. : Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy : a systematic review of controlled and observational evidence, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2018, 89, (7), 741-753.

Doi : 10.1136/jnnp-2017-317168

<https://www.grecc.org/publications/bibliographies/bibliographie-cannabinoides-et-epilepsie-docteur-christian-sueur-grecc-decembre-2019/>

<sup>50</sup> GROTHENHERMEN F. : CBD, Un cannabinoïde au vaste potentiel thérapeutique, Éditions Solanacée, 2018, 94 pp.

OMS : Cannabidiol (CBD). Pre-Review Report, Expert Committee on Drug Dependence Thirty-ninth Meeting Geneva, 6-10 November 2017

[https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2\\_CBD.pdf](https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2_CBD.pdf)

<sup>51</sup> McPARTLAND J.M., DUNCAN M., Di MARZO V., PERTWEE R.G. : Are cannabidiol and Δ9-tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system ? A systematic Review, *British Journal of Pharmacology*, 2015, 172, 737-753.

Doi : 10.1111/bph.12944

CBD reduced THC hypothermia and bradycardia – Borgen and Davis, 1974.  
CBD blocked THC inhibition of pig brain monamine oxidase – Schurr and Livne, 1976.  
CBD antagonized THC antinociceptive effects in mice – Welburn et al., 1976.  
CBD prevented tonic and clonic convulsions induced by THC – Consroe et al., 1977.  
CBD antagonized THC suppression of operant behaviour in monkeys – Brady and Balster, 1980.  
CBD delayed THC discriminative effects – Zuardi et al., 1981.  
CBD prolonged THC cue effects in rats – Hiltunen and Järbe, 1986.  
CBD antagonized THC catalepsy in mice – Formukong et al., 1988a.  
CBD increased THC analgesic activity and anti-erythema – Formukong et al., 1988b.  
CBD prolonged and reduced the hydroxylation of THC – Bornheim et al., 1995, 1998.

Human clinical trials :

CBD decreased anxiety caused by THC – Karniol et al., 1974.  
CBD slightly increased time to onset, intensity and duration of THC intoxication – Hollister and Gillespie, 1975.  
CBD attenuated THC euphoria – Dalton et al., 1976.  
CBD reduced anxiety provoked by THC – Zuardi et al., 1982.  
CBD improved sleep and decreased epilepsy – Cunha et al., 1980; Carlini and Cunha, 1981.  
CBD decreased cortisol secretion and had sedative effects – Zuardi et al., 1993.  
CBD provided antipsychotic benefits – Zuardi et al., 1995.  
aFull citations appear in previous reviews (McPartland and Pruitt, 1999; McPartland and Russo, 2001; Russo and Guy, 2006).

Sur le plan neuropsychiatrique, le CBD révèle **des effets anxiolytiques**<sup>52</sup>.

Mais il possède également **des effets antipsychotiques**<sup>53</sup>. Et il bloque les effets « psychotisants » (« psychotomimétiques ») du THC.

Ainsi, au cours des années 2000, un certain nombre d'études ont montré que la dangerosité du cannabis, en matière de vulnérabilité psychotique, est directement reliée au rapport THC/CBD.<sup>54</sup>

---

<sup>52</sup> ZUARDI A.W., SHIRAKAWA I., FINKELFARB E., KARNIOL I.G. : Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects, *Psychopharmacology (Berl)*, 1982, 76, 245–250.  
CRIPPA J.A.S., DERENUSSON G.N., FERRARI T.B., WICHERT-ANA L., DURAN L.S., ...McGUIRE P.K., ZUARDI A.W., et al. : Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder : a preliminary report, *Journal of Psychopharmacology*, 2011, 25, (1), 121-130.

Doi : 10.1177/0269881110379283

BERGAMASCHI M.M., QUEIROZ R.H.C., CHAGAS M.H.N., de OLIVEIRA D.C.G., de MARTINIS B.S., KAPCZINSKI F., ...HALLAK J.E.C., ZUARDI A.W., CRIPPA J.A.S. : Cannabidiol reduces the anxiety induced by stimulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients, *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36, 1219-1226.

Doi : 10.1038/npp.2011.6

BLESSING E.M., STEENKAMP M.M., MANZANARES J., MARMAR C.R. : Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders, *Neurotherapeutics*, 2015, 12, 825-836.

Doi : 10.1007/s13311-015-0387-1

SOARES V.P., CAMPOS A.C. : Evidences for the Anti-panic Actions of Cannabidiol, *Current Neuropharmacology*, 2017, 15, 291-299.

Doi : 10.2174/1570159X14666160509123955

<sup>53</sup> ZUARDI A.W., MORAIS S.L., GUIMARAES F.S., MECHOULAM R. : Antipsychotic effect of cannabidiol, *Journal of Clinical Psychiatry*, 1995, 56, 485–486.

ZUARDI A.W., CRIPPA J.A., HALLAK J.E., MOREIRA F.A., GUIMARÃES F.S. : Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, as an antipsychotic drug, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2006, 39, 421–429.  
GUIMARAES SILVA T.B., BALBINO C.Q. : The relationship between cannabidiol and psychosis : A review, *Annals of Clinical Psychiatry*, 2015, 27, (2), 134-141.

<sup>54</sup> ENGLUND A., MORRISON P.D., NOTTAGE J., HAGUE D., KANE F., BONACCORSO S. et al. : Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment, *Journal of Psychopharmacology*, 2012, 1-9.

Doi : 10.1177/0269881112460109

Rapidement, le CBD a été testé comme antipsychotique dans des essais cliniques. Il a montré des effets prometteurs pour réduire les **symptômes psychotiques**<sup>55</sup>, mais aussi pour limiter les atteintes cognitives induites par le cannabis et réduire le risque de transition vers une schizophrénie chez des sujets à risque, fumeurs de cannabis. »<sup>56</sup>

- 
- <sup>55</sup> ZUARDI A.W., CRIPPA J.A.S., HALLAK J.E.C., BHATTACHARYYA S., ATAKAN Z. et al. : A Critical Review of the antipsychotic effects of cannabidiol : 30 years of a translational investigation, *Current Pharmaceutical Design*, 2012, 18, 5131-5140.
- ISEGER T.A., BOSSONG M.G. : A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans, *Schizophrenia Research*, 2015, 162, (1-3), 153-161.
- LEWEKE M. : The endocannabinoid system in schizophrenia, a mechanistically new approach to its pathophysiology and treatment, *Schizophrenia Bulletin*, 2013, 39, S341.
- LEWEKE F.M., KOETHE D., GERTH C.W., NOLDEN B.M. et al. : Cannabidiol as an antipsychotic : a double-blind, controlled clinical trial of cannabidiol versus amisulpride in acute schizophrenia, *15th Annual Symposium on Cannabinoids*, Clearwater, Florida, Cannabinoid Research Society.
- LEWEKE F.M., KOETHE D., PAHLISCH F. et al. : Antipsychotic effects of cannabidiol, *European Psychiatry*, 2009, 24, suppl 1, 207.
- LEWEKE F.M., PIOMELLI D., PAHLISCH F. et al. : Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia, *Translational Psychiatry*, 2012, 2, e94.
- LEWEKE F.M., MUELLER J.K., LANGE B., ROHLEDER C. : Therapeutic potential of cannabinoids in psychosis, *Biological Psychiatry*, 2016, 79, 7, 604-612.
- Doi : 10.1016/j.biopsych.2015.11.018
- ROHLEDER C., MÜLLER J.K., LANGE B., LEWEKE F.M. : Cannabidiol as a Potential New Type of an Antipsychotic. A Critical Review of the Evidence, *Frontiers in Pharmacology*, 2016, 7, 422, eCollection 2016
- Doi : 10.3389/fphar.2016.00422
- MC GUIRE P., ROBSON P., CUBALA W.J., VASILE D., MORRISON P.D., BARRON R., TAYLOR A., WRIGHT S. : Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia : A Multicenter Randomized Controlled Trial, *The American Journal of Psychiatry*, 2018, 175, 3, 225-231.
- Doi : 10.1176/appi.ajp.2017.17030325
- BOGGS D.L., SURTI T., GUPTA A., GUPTA S., NICIU M., PITTMAN B. et al. : The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial, *Schizophrenia Bulletin*, 2018, 44, 9-37.
- Et *Journal of Psychopharmacology*, 2018, 235, (7), 1923-1932. Doi : 10.1007/s00213-018-4885-9
- HAHN B. : The potential of cannabidiol treatment for cannabis users with recent-onset psychosis, *Schizophrenia Bulletin*, 2018, 44, 46-53.
- HUNDAL H., LISTER R., EVANS N., ANTLEY A., ENGLUND A., MURRAY R.M. et al. : The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group, *Journal of Psychopharmacology*, 2018, 32, (3), 276-282.
- Doi : 10.1177/0269881117737400
- <sup>56</sup> ROLLAND B., CHAPUY M., CARRIERI P. : Le cannabidiol, un agent thérapeutique prometteur ?, *SWAPS*, 2019, (92-93), 5-6.
- SCHUBART C.D., SOMMER I.E., van GASTEL W.A. et al. : Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences, *Schizophrenia Research*, 2011, 130, 216-221.

Le CBD fait également l'objet de recherches actives dans d'autres champs de la psychiatrie<sup>57</sup>, en particulier dans le domaine de la **dépression**<sup>58</sup> ou de l'**anxiété**.<sup>59</sup> Quelques études également, explorent le CBD dans le traitement des **troubles psycho-traumatiques** (PTSD).<sup>60</sup> Dans le champ des **addictions**, un article canadien, paru en 2015, énonce déjà que : « *CBD has several therapeutic properties on its own that could indirectly be useful in the treatment of addiction disorders, such as its protective effects on stress vulnerability and neurotoxicity.* »<sup>61</sup>

---

<sup>57</sup> MANDOLINI G.M., LAZZARETTI M., PIGONI A., OLDANI L., DELVECCHIO G., BRAMBILLA P. : Pharmacological properties of cannabidiol in the treatment of psychiatric disorders : a critical overview, *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 2018, 27, 327-335.

Doi : 10.1017/S2045796018000239

KHOURY J.M., NEVES M.C.D.L., ROQUES M.A.V., QUEIROZ D.A.B., CORREA de FREITAS A.A., de FATIMA A., MOREIRA F.A., GARCIA F.D. : Is there a role for cannabidiol in psychiatry ?, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2019, 20, (2), 101-116.

KHAN R., NAVEED S., MIAN N., FIDAA., RAAFEY M.A., AEDMA K.K. : The therapeutic role of cannabidiol in mental health : a systematic review, *Journal of Cannabis Research*, 2020, 2, 2, 1-21.

Doi : 10.1186/s42238-019-0012-y

GARCIA-GUTIERREZ M.S., NAVARRETE F., GASPARYAN A., AUSTRICH-OLIVARES A., SALA F., MANZANARES J. : Cannabidiol : A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression and Psychotic Disorders, *Biomolecules*, 2020, 10, 1575.

Doi : 10.3390/biom10111575

OBERBARNSCHEIDT T., MILLER N.S., The Impact of Cannabidiol on Psychiatric and Medical conditions, *Journal of Clinical and Medical Research*, 2020, 12, (7), 393-403.

Doi : 10.14740/jocmr4159

<sup>58</sup> PINTO J.V., SARAF G., FRYSCH C., VIGO D., KERAMATIAN K., CHAKRABARTY T. et al. : Cannabidiol as a treatment for Mood Disorder : A systematic Review, *Canadian Journal of Psychiatry*, 2020, 65, (4), 213-227.

Doi : 10.1177/0706743719895195

ZANELATI T.V., BIOJONE C., MOREIRA F.A., GUIMARAES F.S., JOCA S.R. : Antidepressant like effects of cannabidiol in mice : possible involvement of 5-HT1A receptors, *British Journal of pharmacology*, 2010, 159, (1), 122-128.

<sup>59</sup> CRIPPA J.A., DERENUNSON G.N., FERRARI T.B., WICHERT-ANA L., De SOUSA DURAN F.L., MARTIN-SANTOS R. ...., McGUIRE P.K., ZUARDI A.W. et al. : Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: A preliminary report, *Journal of Psychopharmacology*, 2011, 25 (1), 121-130.

Doi : 10.1177/0269881110379283

BERGAMASCHI M.M., QUEIROZ R.H., CHAGAS M.H., de OLIVEIRA D.C., De MARTINIS B.S., KAPCZINSKI F. et al. : Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients, *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36, (6), 1219-1226. (CBD à la dose de 600 mg).

Doi : 10.1038/npp.2011.6

LINAES I.M., ZUARDI A.W., PEREIRA L.C., QUEIROZ R.H., MECHOPIULAM R., GUIMARAES F.S. et al. : Cannabidiol presents an inverted U-shape dose-response curve in a simulated public speaking test, *Brazilian Journal of Psychiatry*, 2019, 41, (1), 9-14.

Doi : 10.1590/1516-4446-2017-0015

<sup>60</sup> ELMS L., SHANNON S., HUGHES S., LEWIS N. : Cannabidiol in the treatment of post-traumatic stress disorder : a case series, *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2019, 25, (4), 392-397.

Doi : 10.1089/acm.2018.0437

LOFLIN M.J., BABSON K.A., BONN-MILLER M.O. : Cannabinoids as therapeutic for PTSD, *Current Opinion in Psychology*, 2017, 14, 78-83.

Doi : 10.1016/j.copsyc.2016.12.001

BITENCOURT R.M., TAKAHASHI R.N. : Cannabidiol as a Therapeutic Alternative for post-traumatic Stress Disorder : from Bench Research to Confirmation in Human Trial, *Frontiers in Neuroscience*, 2018, 12, 502Doi : 10.3389/fnins.2018.00502

<sup>61</sup> PRUD'HOMME M., CATA R., JUTRAS-ASWAD D. : Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors : a systematic review of the evidence, *Substance Abuse : Research and Treatment*, 2015, 9, 33-38.

Doi : 10.4137/SART.S25081

Pour Norml, « *Le CBD a probablement un effet anti-craving au vu des nombreux rapports de cas dans le sevrage de l'alcool, de la cocaïne, de l'héroïne, du tabac et du cannabis... Il pourrait être intéressant de mener des recherches cliniques multi-centriques randomisées en double aveugle sur le potentiel anti-craving du Cannabidiol. Cela pourrait aider nombre d'usagers de drogues en situation de dépendance à se sevrer plus facilement. Alors que près d'un quart de la population française pense encore que l'usage de cannabis mène à celui d'autres produits plus toxiques (théorie de l'escalade invalidée scientifiquement), le CBD pourrait être un outil de plus dans le panel des molécules utilisés pour le sevrage des produits pour les professionnels de santé (Théorie de la désescalade qui reste à valider scientifiquement).* »<sup>62</sup>

Il est certainement intéressant de noter, sur un plan neurobiologique, que les études animales ont montré que les dimensions addictives mises en évidence au travers de comportements tels la self-administration ou les conditionnements préférentiels vis-à-vis des opiacés, de la nicotine et de l'alcool, sont absents ou atténués chez les « knockout mice » ou après administration d'antagonistes des récepteurs CB1.<sup>63</sup>

*Le CBD agit sur de nombreuses cibles<sup>64</sup>, à savoir certains récepteurs sérotoninergiques(5-HT1A) ou opioïdes<sup>65</sup>, mais également sur le système cannabinoïde et notamment les récepteurs CB1 et CB2<sup>66</sup>, qu'il antagonise<sup>67</sup> et pour lesquels il présente une affinité très inférieure à celle du THC.*

---

<sup>62</sup> <https://www.norml.fr/cannabidiol-cbd-molecule-legale-non-stupefiaante/>

<sup>63</sup> MALDONADO R., VALVERDE O., BERRENDERO F. : Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction, *Trends in Neurosciences*, 2006, 29, (4), 225-232.

Doi : 10.1016/j.tins.2006.01.008

Cité par BATALLA A., JANSSEN H., GANGADIN S.S., BOSSONG M.G. : The Potential of Cannabidiol as a Treatment for Psychosis and Addiction : Who Benefits Most ? A Systematic Review, *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8, 1058.

Doi : 10.3390/jcm8071058

<sup>64</sup> VITAL R.M., IANNOTTI F.A., AMODEO P. : The (Poly)Pharmacology of Cannabidiol in Neurological and Neuropsychiatric Disorders : Molecular Mechanisms and targets, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22, 4876, 1-20.

Doi : 10.3390/ijms22094876

BRITSCH S.C., BABALONIS S., WALSH S.L. : Cannabidiol Pharmacology and Therapeutic Targets, *Psychopharmacology (Berl.)*, 2021, 238, (1), 9-28.

Doi : 10.1007/s00213-020-05712-8

<sup>65</sup> KATHMANN M., FLAU K., REDMER A., TRANKLE C., SCHLICKER E. : Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2006, 372, (5), 354-361.

<sup>66</sup> PERTWEE R.G. : The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids : delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin, *British Journal of Pharmacology*, 2008, 153, (2), 199-215.

<sup>67</sup> THOMAS A., BAILLIE G.L., PHILLIPS A.M., et al. : Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro, *British Journal of Pharmacology*, 2007, 150, 613-623.

Doi : 10.1038/sj.bjp.0707133

*Il inhibe l'hydrolyse de l'anandamide et sa recapture augmentant ainsi sa concentration synaptique. Il agit également sur le récepteur GPR55, et il améliore simultanément la neurogénèse hippocampique<sup>68</sup> :*

- Il semble que ce soit son action agoniste des récepteurs 5-HT1A<sup>69</sup> et GPR55 qui stimulent une réponse anxiolytique, et son action antidépressive. L'activation du récepteur 5-HT1A est aussi impliqué dans la capacité neuro-protectrice du CBD in vitro sur les modèles animaux, aussi bien chez les rats adultes que nouveau-né, chez qui l'on provoque une hypoxie-ischémie aiguë sur le cerveau.<sup>70</sup>
- Le CBD semble agir également comme un modulateur allostérique faible du récepteur CB1<sup>71</sup>, ce qui explique son action clinique, bloquant celle du THC. À ce titre, le CBD est donc un cannabinoïde atypique, peu actif, et d'action plutôt antagoniste sur les récepteurs ; le CBD a une action qui, prise isolément, est très éloignée de celle du cannabis.<sup>72</sup>
- Les autres actions psychopharmacologiques et neurophysiologiques du CBD sont les suivantes : activité agoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A/3A, et les

---

<sup>68</sup> CAMPOS A.C., ORTEGA Z., PALAZUELOS J. et al. : The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis : Involvement of the endocannabinoid system, *International Journal of Neuro-psychopharmacology*, 2013, 16, 1407–1419.

CAMPOS A.C., FOGACA M.V., SCARANTE F.F. et al. : Plastic and Neuroprotective Mechanisms Involved in the Therapeutic Effects of Cannabidiol in Psychiatric Disorders, *Frontiers in Pharmacology*, 2017, 8, article 269.  
Doi : 10.3389/fphar.2017.00269

<sup>69</sup> RUSSO E.B., BURNETT A., HALL B., PARKER K.K. : Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1A receptors, *Neurochemical Research*, 2005, 30, 1037-1043.

ZANELATI T.V., BIOJONE C., MOREIRA F.A., GUIMARAES F.S., JOCA S.R. : Antidepressant like effects of cannabidiol in mice : possible involvement of 5-HT1A receptors, *British Journal of pharmacology*, 2010, 159, (1), 122-128.

CAMPOS A.C., FERREIRA F.R., GUIMARAES F.S. : Cannabidiol blocks long-lasting behavioral consequences of predator threat stress : possible involvement of 5HT1A receptors, *Journal of Psychiatric Research*, 2012, 46, (11), 1501-1510.

KATSIDONI V. et al. : Cannabidiol inhibits the reward-facilitating effect of morphine: involvement of 5-HT1A receptors in the dorsal raphe nucleus, *Addiction Biology*, 2013, 18, 2, 286–296.

<sup>70</sup> FRANCO R., VILLA M., MORALES P., REYES-RESINA I., GUTIERREZ-RODRIGUEZ A., JIMENEZ J., JAGEROVIC N., MARTINEZ-ORGADO J., NAVARRO G. : Increased expression of cannabinoïde CB2 and serotonin 5-HT1A heteroreceptor complexes in a rat model of newborn hypoxic-ischemic brain damage, *Neuropharmacology*, 2019.  
Doi : 10.1016/j.neuropharm.2019.02.004

<sup>71</sup> LAPRAIRIE R.B., BAGHER A.M., KELLY M.E.M., DENOVAN-WRIGHT E.M. : Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor, *British Journal of Pharmacology*, 2015, 172, 4790-4805.

<sup>72</sup> PERTWEE R.G. : The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids : delta 9-tetrahydrocannabinol, Cannabidiol, and delta 9-tetrahydrocannabivarin, *British Journal of Pharmacology*, 2008, 153, 199-215.

McPARTLAND J.M., DUNCAN M., Di MARZO V., PERTWEE R.G. : Are Cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system ? A systematic review, *British Journal of Pharmacology*, 2015, 172, 737-753.

Doi : 10.1111/bph.12944

récepteurs vanilloïdes TRPV-1<sup>73</sup>, activité agoniste partielle sur les récepteurs dopaminergiques<sup>74</sup>, en lien avec son activité anti-psychotique, activité antagoniste sur les récepteurs α-1 adrénergiques et δ et μ-opioïdes<sup>75</sup>, inhibition synaptosomale de la recapture de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine et du GABA, inhibition de la production d'anandamides, des effets divers sur les canaux ioniques transmembranaires, altération de l'hydrolyse de l'AEA en inhibant la fatty acid amine hydrolase<sup>76</sup>, et par une activation des peroxisome proliferator-activity receptors (PPAR)-γ.<sup>77</sup>

L'impact direct du CBD sur la neurotransmission glutamatergique reste inconnue, mais ses effets protecteurs sur la toxicité du glutamate ont, eux été bien mis en évidence.<sup>78</sup>

*Consommé par voie orale, le CBD est absorbé rapidement. Il s'agit d'une substance lipophile, présentant une biodisponibilité de 6 %, et un Tmax variant entre 1 et 6 heures en fonction de la posologie.*

*Il est métabolisé par le foie et constitue un puissant inhibiteur du CYP2D6, du CYP2C19 et du CYP3A4, ce qui implique des interactions médicamenteuses potentiellement très importantes avec notamment les antiépileptiques<sup>79</sup>. Sa demi-vie se situe entre 56 et 61 heures. Il a été montré, in vitro, qu'il inhibe la protéine P-gp, ce qui peut favoriser l'absorption des substances co-administrées.<sup>80</sup>*

*« La « vraie » action du CBD semble se trouver ailleurs qu'au niveau des récepteurs du cannabis. Le CBD semble en effet capable d'activer un certain nombre de récepteurs dit « nucléaires », des récepteurs situés dans le noyau des cellules, et qui, une fois activés, viennent réguler l'expression des gènes, en particulier les voies de l'inflammation et de l'oxydoréduction.*

---

<sup>73</sup> BISOGNO T., HANUS L., De PETROCELLIS L. 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, *British Journal of Pharmacology*, 2001, 134, (4), 845-852.

<sup>74</sup> SEEMAN P. : Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D2High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose, *Translational Psychiatry*, 2016, 6, e920.

Doi : 10.1038/tp.2016.195

<sup>75</sup> KATHMANN M., FLAU K., REDMER A., TRANKLE C., SCHLICKER E. : Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2006, 372, (5), 354-361.

<sup>76</sup> BISOGNO T., HANUS L., De PETROCELLIS L. 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, *British Journal of Pharmacology*, 2001, 134, (4), 845-852.

<sup>77</sup> BROWN J.D., WINTERSTEIN A.G. : Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use, *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8, 989.

Doi : 10.3390/jcm8070989

<sup>78</sup> HAMPSON A.J., GRIMALDI M., AXELROD J., WINK D. : Cannabidiol and (-)delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 1998, 95, (14), 8268-8273.

<sup>79</sup> BROWN J.D., WINTERSTEIN A.G. : Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use, *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8, 989.

Doi : 10.3390/jcm8070989

<sup>80</sup> DJEZZAR Samira, Séance n° 11, Commission des Stupéfiant et Psychotropes, ANSM, 11 octobre 2018 (adoptée par voie électronique le 6 mai 2019). [www.ansm.sante.fr/file/CR\\_COM\\_STUP-111018](http://www.ansm.sante.fr/file/CR_COM_STUP-111018)

*Cette propriété explique pourquoi le CBD fait l'objet d'importantes recherches dans le domaine du cancer et des maladies inflammatoires. »<sup>81</sup>*

En outre, le CBD semble également jouer un rôle de modulateur inflammatoire au niveau cérébral, et ainsi avoir un potentiel de **neuro-protection** particulièrement important chez l'homme.<sup>82</sup> De ce fait, certaines maladies neurodégénératives semblent pouvoir bénéficier de traitements par le Cannabidiol.<sup>83</sup>

*D'une manière générale, dans le cadre de l'utilisation à des fins thérapeutiques des cannabinoïdes, c'est le ratio THC/CBD qui constitue le facteur d'efficacité principal.<sup>84</sup>*

Les actions physiologiques et neurobiologiques reconnues du CBD sont les suivantes :<sup>85</sup>

---

<sup>81</sup> ROLLAND B., CHAPUY M., CARRIERI P. : Le cannabidiol, un agent thérapeutique prometteur ?, *SWAPS*, 2019, (92-93), 5-6.

BRITCH S.C., BABALONIS S., WALSH S.L. : Cannabidiol : pharmacology and therapeutic targets, *Psychopharmacology*, 2021, 238, 9-28.

<sup>82</sup> HAMPSON A.J., GRIMALDI M., AXELROD J., WINK D. : Cannabidiol and (-)delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 1998, 95, (14), 8268-8273.

<https://www.grecc.org/publications/bibliographies/bibliographie-cannabinoïdes-et-neuroprotection/>

<sup>83</sup> CONSROE P., LAGUNA J., ALLENDER J., SNIDER S., STERN L., SANDYK R. et al. : Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1991, 40, (3), 701-708.

Doi : 10.1016/0091-3057(91)90386-g

FERNANDEZ-RUIZ J., SAGREDO O., PAZOS M.R., GARCIA C., PERTWEE R., MECHOULAM R., MARTINEZ-ORGADO J. : Cannabidiol for neurodegenerative disorders : important new clinical applications for this phytocannabinoid ?, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2013, (2), 323-333.

CHAGAS M.H., ZUARDI A.W., TUMAS V., PENA-PEREIRA M.A., SOBREIRA E.T., BERGAMASCHI M.M. et al. : Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease : an exploratory double-blind trial, *Journal of Psychopharmacology*, 2014, 28, (11), 1088-1098.

Doi : 10.1177/0269881114550355

LEEHEY M.A., LIU Y., HART F., EPSTEIN C., COOK M., SILLAUS S. et al. : Safety and tolerability of cannabidiol in Parkinson Disease : an open label, dose-escalation study, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2020, 15, 5, (4), 326-336.

Doi : 10.1089/can.2019.0068

<sup>84</sup> PERTWEE R.G.: Cannabinoid pharmacology : The first 66 years, *British Journal of Pharmacology*, 2006, 147, S163-S171.

RUSSO E., GUY G.W.: A tale of two cannabinoids: the therapeutic rational for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol, *Medical Hypotheses*, 2006, 66, 2, 234-246.

RUSSO E.B. :Taming THC : potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, *British Journal of Pharmacology*, 2011, 163, 7, 1344–1364.

Doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x

ZEYL V., SAWYER K., WIGHTMAN R.S. : What Do You Know About Maryjane ? A Systematic Review of the Current Data on the THC/CBD Ratio, *Substance Use and Misuse*, 2020, 1-5.

Doi : 10.1080/10826084.2020.1731547

<https://www.grecc.org/publications/bibliographies/bibliographie-interactions-et-antagonisme-thc-cbd-docteur-christian-sueur-grecc-novembre-2019/>

<sup>85</sup> WHO : Cannabidiol (CBD) Pre-Review Report Agenda Item 5.2, *Expert Committee on Drug Dependence*, 39<sup>e</sup> Meeting, Geneva, 6-10 November 2017

[https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2\\_CBD.pdf](https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2_CBD.pdf)

GROTHENHERMEN F. : CBD, Un cannabinoïde au vaste potentiel thérapeutique, Éditions Solanacée, 2018, 94 pp.

- Action analgésique
- Action anxiolytique et « anti-psychotique »
- Action anti-émétique
- Action anti-inflammatoire
- Action anti-ischémique
- Action neuro-protectrice
- Action anti-épileptique
- Action anti-spasmodique
- Action anti-tumorale

L'étude néo-zélandaise de G. Gulbransen et al. (2020) « *Cannabidiol prescription in clinical practice : an audit on the first 400 patients in New Zealand* », conclut pour sa part : « *There may be analgesic and anxiolytic benefits of CBD in patients with non cancer chronic pain and mental health conditions such as anxiety. CBD is well tolerated, making it safe to trial for non-cancer chronic pain, mental health, neurological, and cancer symptoms.* »<sup>86</sup>

Une étude anglaise<sup>87</sup> réalisée dans le South West London, avec des patients présentant des pathologies mentales, a montré des résultats tout à fait encourageants.

Une étude Canadienne<sup>88</sup> a mis également en évidence les incontestables effets thérapeutiques du CBD prescrit à des patients dans une « *Cannabis medical clinic* » montréalaise : « *This retrospective observational study suggests CBD-rich treatment has a beneficial impact on pain, anxiety, and depression symptoms as well as overall wellbeing only for patients with moderate to severe symptoms; however, no observed effect on mild symptoms. The results of this study contribute to address the myths and misinformation about CBD treatment and demand further investigation* ».

La Clinique de la Croix Verte, à Montréal (Québec) prend en compte les indications représentées dans le schéma suivant<sup>89</sup>; avec leurs partenaires neurobiologistes, médecins et pharmaciens, ils développent désormais un nouveau savoir clinique concernant les

PISANTI S., MALFITANO A.M., CIAGLIA E., LAMBERTI A., RANIERI R. et al. : Cannabidiol : State of the art and new challenges for therapeutic applications, *Pharmacology and Therapeutics*, 2017, 175, 133-150.

SHOLLER D.J., SCHOENE L., SPINDLE T.R. : Therapeutic Efficacy of Cannabidiol (CBD) a Review of the Evidence From Clinical trials and Human Laboratory Studies, *Current Addiction Reports*, 2020, 7, (17), 405-412.

Doi : 10.1007/s40429-020-00326-8

<sup>86</sup> GULBRANSEN G., XU W., ARROLL B. : Cannabidiol prescription in clinical practice : an audit on the first 400 patients in New Zealand, *BJGP Open*, 2020, 1-8.

Doi : 10.3399/bjgpopen20X101010

<sup>87</sup> UKAEGBU O., SMITH J., HALL D., FRAIN T., ABBASIAN C. : Staff awareness of the use of cannabidiol (CBD) : a trust-wide survey study in the UK, *Journal of Cannabis Research*, 2021, 3, (51), 1-10.

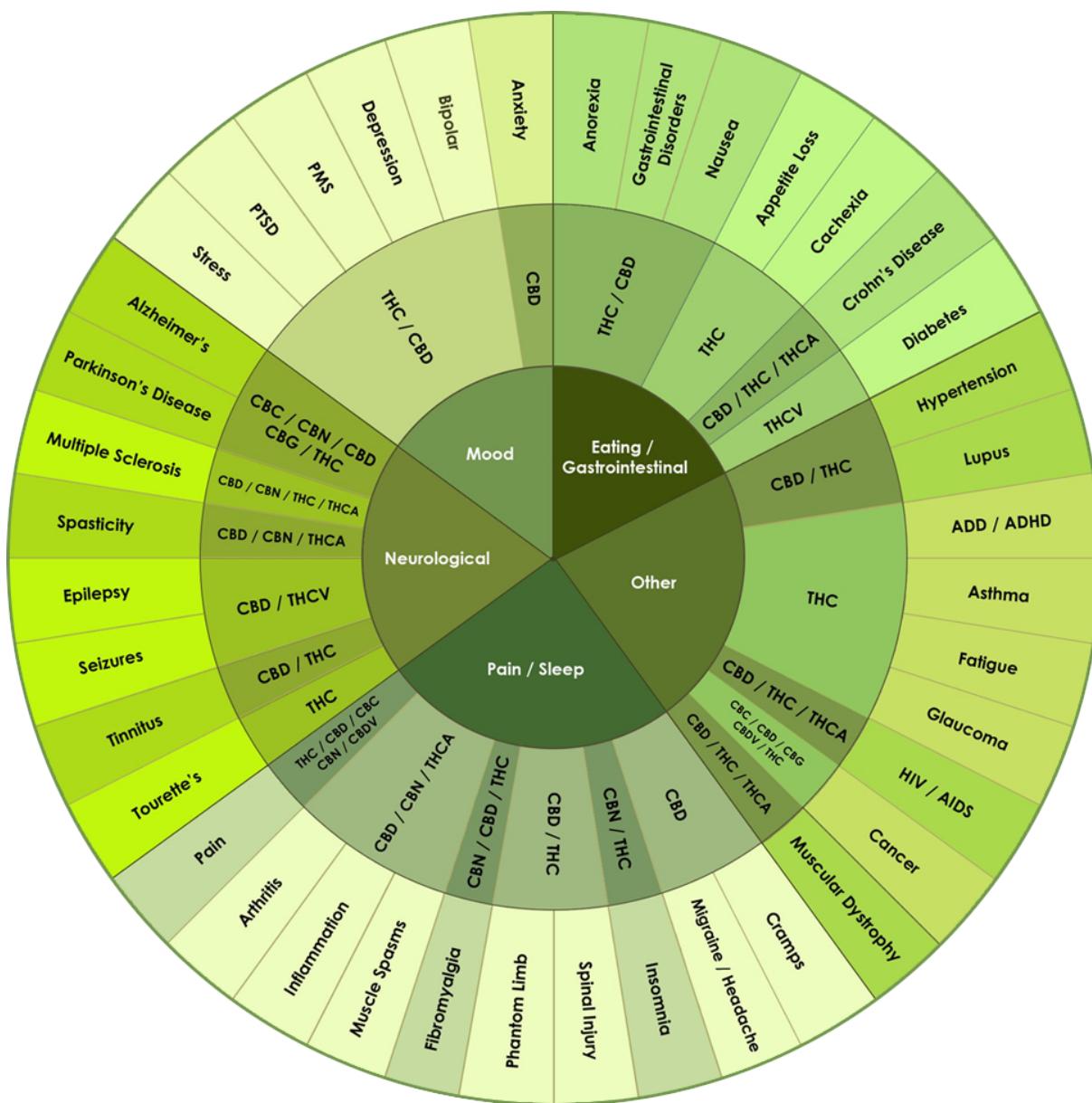
Doi : 10.1186/s42238-021-00104-x

<sup>88</sup> RAPIN L., GAMAOUN R., EL HAGE C., ARBOLEDA M.F., PROSK E. : Cannabidiol use and effectiveness : real-world evidence from a Canadian medical cannabis clinic, *Journal of Cannabis Research*, 2021, 3, (19), 1-10.

Doi : 10.1186/s42238-021-00078-w

<sup>89</sup> <http://www.cliniquelacroixverte.com/fr/a-propos>

associations les plus pertinentes des différents cannabinoïdes, suivant les indications cliniques (cf Fig. suivante).



## Les « Effets indésirables » du Cannabidiol :

Le rapport de l'OMS sur le Cannabidiol de 2018<sup>90</sup> conclut à un bon profil de sécurité : « *As noted above, CBD does not produce the effects that are typically seen with cannabinoids such as THC. It also failed to produce significant effects in a human study of abuse potential discussed below.[39] Across a number of controlled and open label trials CBD of the potential therapeutic effects of CBD it is generally well tolerated, with a good safety profile. [37, 50] (Clinical trials involving use of CBD for treatment of epilepsy will be discussed in Section 9)".*

L'équipe brésilienne d'Antonio W. Zuardi , qui travaille sur les applications thérapeutiques du CBD en psychiatrie depuis les années 90, faisait déjà le point, en 2011 sur la bonne tolérance du cannabidiol chez l'humain, même en usage chronique, ainsi qu'à haute dose,<sup>91</sup> tout en attirant l'attention que « *certaines études in vitro et in vivo montrent de potentielles interactions médicamenteuses au plan métabolique, avec risque de cytotoxicité hépatique, et une baisse de l'activité des récepteurs cannabinoïdes* ». Pour cette équipe, « *ces données doivent être prises en compte pour favoriser un usage médical précautionneux dans le cadre d'indications psychiatriques, ou dans le cas d'une utilisation dans les traitements des addictions* ».

Gregoire Cleirc et Pierre Polomeni, qui ont mené un essai « *Cannavap* » de prescription de CBD, en vapotage, chez des fumeurs abusifs de cannabis, rappellent dans leur article de *Swaps*<sup>92</sup> le travail de Taylor L. et al.<sup>93</sup>, une récente étude de phase 1, qui n'a pas retrouvé de répercussion somatique ou psychique inquiétante à court terme lors de l'administration de 1500 à 6000 mg de CBD par jour à des sujets sains.

Actuellement, aucun « signal inquiétant » autour de la substance CBD n'a donc émergé dans la clinique du quotidien, ni dans les publications scientifiques internationales : aucun « *effet indésirable* » en dehors d'une sédation, fonction de la dose, et aucune « *toxicité* » n'ont été prouvés<sup>94</sup>, sauf bien évidemment, à de très fortes doses (> 200 mg/kg/), ou lors de l'utilisation de produits « off-label ».

---

<sup>90</sup> Expert Committee on Drug Dependence, World Health Organization : Cannabidiol (CBD), Critical Review Report, Fortieth Meeting, Geneva, 4-7 June 2018.

<https://who.int/medicines/access/controlled-substances/CannabidiolCriticalReview.pdf>

<sup>91</sup> BERGAMASHI M.M., QUEIROZ R.H.C., ZUARDI A.W., CRIPPA J.A.S. : Safety and side-effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, *Current Drug Safety*, 2011, 6, (4), 237-249.

<sup>92</sup> CLEIREC G., POLOMENI P. : Le Cannabidiol, l'autre cannabinoïde présent dans le cannabis : une piste thérapeutique prometteuse ?, *Revue SWAPS*, 2019, n°90, "Du Cannabis Thérapeutique à la Régulation".  
<http://vih.org/20190520/cannabidiol-lautre-canabinoide-present-cannabis-piste-therapeutique-prometteuse/141891>

<sup>93</sup> TAYLOR L., GIDAL B., BLAKELY G., TAYO B., MORRISON G. : A Phase 1, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects, *CNS Drugs*, 2018, 32, 1053-1067.  
Doi : 10.1007/s40263-018-0578-5.

<sup>94</sup> IFFLAND K., GROTHENHERMEN F. : An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017, 2, (1), 139–154.  
Doi : 10.1089/can.2016.0034

GROTHENHERMEN F., RUSSO E., ZUARDI A.W. : Even High Doses of Oral Cannabidiol Do Not Cause THC-Like Effects in Humans : Comment on Merrick et al., *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2016, 1, (1), 102–112, (Doi : 10.1089/can.2015.0004), *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017, 2, (1), 1–4.

*"The most important consideration is whether or not there is sufficient scientific data that CBD is efficacious in treating a patient's disease or condition. The field is changing rapidly, but proof of efficacy is limited currently to CBD as an anti-epileptic. A second critical factor is dose, route, and frequency of administration. In many of the preclinical studies, much higher CBD concentrations were administered. For example, many of the cardiovascular, hepatocellular damage, inhibition of P450 systems, hormone changes, decreased fertility, alterations of in vitro cell viability, and reduced Pglycoprotein activities effects occurred at doses of >200 mg/kg/day [61], far above the current up to 50 mg/kg/day doses suggested in recent anti-epileptic clinical studies.*

*However, in the clinical trial data to date, few cardiovascular and reproductive effects were reported. Other in vivo preclinical studies utilized lower doses similar to those used in humans, but the route of administration, IP or IV, provided higher bioavailability and hence, a greater chance of AEs and toxicity."*<sup>95</sup>

Les « *Adverse Drug Events* » (ADEs) selon une étude américaine menée par Brown et al., concernent 50 % des utilisateurs, et régressent avec l'ajustement des doses<sup>96</sup> ; ce problème est d'autant plus important avec du CBD du « commerce ordinaire » (aliments, cosmétiques, « bien-être »...), et des dosages non « suivis, calibrés et vérifiables », ce qui justifie rapidement la mise à disposition de produits de « qualité pharmaceutique » (cette question constitue d'ailleurs une partie de notre projet « *Analyse des Cannabinoïdes* » qui devrait démarrer en décembre 2021).

Il persiste une interrogation quant à la possibilité pour le CBD de se convertir en THC : on constate une controverse dans la littérature scientifique, car, *in vitro*, ce phénomène a été constaté ; mais la plupart des études suggèrent que le CBD n'est pas converti en THC *in vivo*.<sup>97</sup>

Les études faites au décours des essais cliniques ou des prescriptions de CBD dans les traitements des épilepsies, sont importantes quant au recueil de « preuves » de cette bonne tolérance du CBD chez l'homme.

---

Doi : 10.1089/can.2016.0036.

Et <https://www.newsweed.fr/cbd-oms-risque-sante-abus/>

<sup>95</sup> HUESTIS M.A., SOLIMINI R., PICHINI S., PACIFICI R., CARLIER J., BUSARDO F.P. : Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity, *Current Neuropharmacology*, 2019, 17, 974-989.

Doi : 10.2174/1570159X17666190603171901

<sup>96</sup> BROWN J.D., WINTERSTEIN A.G. : Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use, *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8, 989.

Doi : 10.3390/jcm8070989

<sup>97</sup> GOLOMBEK P., MÜLLER M., BARTHLOTT I., SPROLL C., LACHENMEIER D.W. : Conversion of Cannabidiol (CBD) into Psychotropic Cannabinoids Including Tetrahydrocannabinol (THC) : A Controversy in the Scientific Literature, *Toxics*, 2020, 8, 41, 1-21.

Doi : 10.3390/toxics8020041

« Le recueil obligatoire des effets indésirables lors des essais cliniques,<sup>98</sup> notamment dans les études sur l'épilepsie de l'enfant, permet de bien décrire ces effets négatifs à des posologies quotidiennes de 5 à 20 mg/kg.

Trois classes d'effets ont ainsi été rapportées. Plus de la moitié des patients ont présenté une altération du fonctionnement cérébral avec, majoritairement, de la somnolence voire des états léthargiques. Des troubles digestifs de type diarrhées et perte d'appétit ont été déclarés par 17 % des patients traités, de même que la survenue d'infections, notamment respiratoires, et plus rarement une atteinte du foie (6 %).

Compte tenu des effets observés sur la vigilance des usagers de produits à base de cannabidiol, doit aussi se poser la question de la conduite automobile, voire de l'aptitude au travail pour certains postes. Le cannabidiol n'est pas détecté par les tests salivaires effectués par les forces de l'ordre qui ne recherchent que le delta-9-THC. Néanmoins, si des produits contiennent même de faibles quantités de THC, ils pourraient, en cas de consommation régulière, rendre positifs ces tests. »<sup>99</sup>

Les effets indésirables ont été particulièrement étudiés dans 3 études (publiées antérieurement au travail de Brown et al.) qui concernaient essentiellement les essais cliniques de traitement de l'épilepsie avec l'Epidiolex® :

- L'Étude GWEP 1431 est un essai clinique conduit en double aveugle et cross-over chez des usagers de drogues en doses uniques.<sup>100</sup>
- L'étude clinique de DEVINSKY et al. (2018), dans le cadre des épilepsies résistantes de l'enfant traitées avec l'Epidiolex®.<sup>101</sup>
- L'étude de SZAFLARSKI et al. (2018) réalisée chez des patients au long cours.<sup>102</sup>

---

<sup>98</sup><https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/peripheralandcentralnervoussystemdrugsadvisorycommittee/ucm604736.pdf>

<sup>99</sup> AUTHIER N. : L'ambivalence du cannabidiol : produit récréatif ou thérapeutique ? ; *The Conversation*, 20 juin 2018. <https://theconversation.com/lambivalence-du-cannabidiol-produit-recreatif-ou-therapeutique-97678>

<sup>100</sup> Food and Drug Administration (FDA) . Etude GWEP 1431. Risk assessment and risk mitigation reviews) on Epidiolex®, Evaluation of Need for a REMS, Center for Drug Evaluation and Research.

[www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/210365Orig1s000RiskR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210365Orig1s000RiskR.pdf)

<sup>101</sup> DEVINSKY O., PATEL A.D., THIELE E.A., WONG M.H., APPLETON R., HARDEN C.L., GREENWOOD S., MORRISON G., SOMMERVILLE K., GWPCARE1 Part A Study Group : Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome, *Neurology*, 2018, 90, (14), e1204-e1211.

Doi : 10.1212/WNL.0000000000005254

<sup>102</sup> SZAFLARSKI J.P., BEBIN E.M., COMI A.M., PATEL A.D., JOSHI C., CHECKETTS D., BEAL J.C., LAUX L.C., De BOER L.M., WONG M.H., LOPEZ M., DEVINSKY O., LYONS P.D., ZENTIL P.P., WECHSLER R., CBD EAP Study Group : Long -term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies : Expanded access program results, *Epilepsia*, 2018, 59, (8), 1540-1548.

Doi : 10.1111/epi.14477

Une méta-analyse récente de l'équipe brésilienne de A. Zuardi, J.A.S. Crippa et al.<sup>103</sup> met elle aussi en avant que les effets indésirables, décrits dans les essais cliniques, sont rares, et comprennent essentiellement des élévations des transaminases hépatiques, des convulsions, des effets sédatifs, de la « léthargie » et des infections de la partie supérieure du tractus pulmonaire.

Les élévations de transaminases sont essentiellement retrouvées en co-prescription avec du valproate, et les autres effets indésirables sus-cités (en dehors des convulsions), sont généralement en lien avec l'usage du clobazam. Les co-prescriptions d'anti-épileptiques doivent être particulièrement surveillées du fait de possibles « drug-drug interactions ».

- Cannabidiol (CBD) is a phytocannabinoid devoid of the psychoactive, cognitive, and behavioral effects of tetrahydrocannabinol (THC).
- CBD has antipsychotic, anxiolytic, anti-inflammatory, and anticonvulsant properties.
- Recent randomized controlled trials (RCTs) have shown that most acute and prolonged (weeks) adverse effects of CBD are mild to moderate.
- Serious adverse effects (SAEs) are rare and include mainly elevated transaminases, convolution, sedation, lethargy, and upper respiratory tract infections.
- Elevated transaminases are related to concomitant use of CBD with valproate, while sedation, lethargy, and upper respiratory tract infections are related to concomitant clobazam use.
- Epileptic patients should be monitored when using CBD concomitantly with valproate and clobazam and for other possible drug–drug interactions.

Le récent article de C. Larsen et J. Sahinas<sup>104</sup> « collecte » les doses, les schémas thérapeutiques, l'efficacité et les éléments de sécurité (« safety ») concernant les essais cliniques chez les adultes avec du CBD. Il s'agit d'une méta-analyse systématique à partir des bases de données PubMed, Embase et Cochrane Library, des articles publiés en langue anglaise, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 25 octobre 2019. 22 essais cliniques publiés (+ 3 « observational design ») sont ainsi recensés : de même, aucun effet indésirable inquiétant n'est mis en avant.

Le CEIP-A de Paris<sup>105</sup> en a établi une représentation globale :

- Sédation/somnolence (potentialisé par le clobazam)
- Fatigue
- Troubles du comportement, dépression et risque suicidaire
- Ataxie, convulsions
- Cytolyse hépatique (potentialisé par le valproate)
- Fièvre

<sup>103</sup> Dos SANTOS R.G., GUIMARAES F.S., CRIPPA J.A.S., HALLAK J.E.C., NOVAK ROSSI G., MENDES ROCHA J., : Serious adverse effects of cannabidiol (CBD) : a review of randomized controlled trials, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2020, 16, (6), 517-526.

Doi : 10.1080/17425255.2020.1754793

<sup>104</sup> LARSEN C., SAHINAS J. : Dosages, efficacy and safety of cannabidiol administration in adults : a systematic review of human trials, *Journal of Clinical Medicine Research*, 2020, 12, (3), 129-141.

Doi : 10.14740/jocmr4090

<sup>105</sup> CEIP-A : Le cannabidiol (épisode 2), *Centre d'Addictovigilance de Paris*, AP/HP, 09/04/2019.

- Modification de l'appétit
- Diarrhée (avec l'huile de sésame), nausées vomissements.

Mais ces études insistent sur le fait que ces effets sont rares, qu'ils disparaissent à l'adaptation des doses, et que le danger strictement lié au CBD est très faible et ne justifie pas, sauf lors de traitement médicamenteux complexes, ou de pathologies hépatiques, rénales, pulmonaires ou cardiovasculaires graves, de proscrire ce type de traitement, mais il s'agit d'être vigilant, essentiellement vis-à-vis des interactions médicamenteuses, et de la « pureté et du dosage correct » des produits.

Deux études encore plus récentes (2020) montrent des résultats similaires : celle de P.N. Patsalos et al.<sup>106</sup> conclut : « *Les résultats d'innocuité de ces essais sont cohérents avec le profil de sécurité connu du CBD. Ces essais indiquent un très bas potentiel de DDIs entre le CBD et les autres antiépileptiques, excepté le clobazam* ».

Celle de Edward Chesney et al.<sup>107</sup> conclut, elle aussi : « *In summary, the available data from clinical trials suggest that CBD is well tolerated and has relatively few serious adverse effects, however interactions with other medications should be monitored carefully. Additional safety data from clinical trials outside of childhood epilepsy syndromes and from studies of over-the-counter CBD products are needed to assess whether the conclusions drawn from clinical trials can be applied more broadly.* »

Tous les auteurs s'accordent pour dire que la dimension “addictogène” du CBD est pratiquement nulle; en particulier le CBD a montré un très faible potentiel d'abus en population clinique.<sup>108</sup>

« *Une étude chez des usagers de multiples substances à des fins récréatives, a montré un faible potentiel d'abus du CBD (dose : 750 mg) en comparaison de l'alprazolam (2 mg) et du dronabinol (10 et 30 mg); néanmoins, l'appétence (« drug liking ») au CBD était transitoirement significativement supérieure à celle du placebo, aux doses élevées (1500 mg et 4500 mg) de CBD* ».<sup>109</sup>

---

<sup>106</sup> PATSALOS P.N., SZAFLARSKI J.P., GIDAL B., Van LANDINGHAM K., CRITCHLEY D., MORRISON G. : Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiseizure drugs, *Epilepsia*, 2020, 61, 1854-1868.

Doi : 10.1111/epi.16674

<sup>107</sup> CHESNEY E., OLIVER D., GREEN A. et al. : Adverse effects of cannabidiol : a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, *Neuropsychopharmacology*, 2020.

Doi : 10.1038/s41386-020-0667-2

<sup>108</sup> SCHOEDEL K.A., SZETO I., SETNIK B., SELLERS E.M., LEEVY-COOPERMAN N., ETGES T., SOMMERVILLE K. : Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users : A randomized, double –blind, controlled trial, *Epilepsy Behaviors*, 2018, 88, 162-171.

<sup>109</sup> MICALLEF J., BATISSE A., REVOL B. : Pharmacologie du Cannabidiol : Points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme ; note rédigée par l'*Association Française des centres d'Addictovigilance, addictovigilance.fr*, décembre 2021.

[https://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/pharmacologie\\_cbd\\_vf - dec 2021\\_0\\_0.pdf](https://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/pharmacologie_cbd_vf - dec 2021_0_0.pdf)

Une lettre d'Information très récente des Autorités Sanitaires suisses (03/12/2021)<sup>110</sup> fait part, elle, d'une inquiétude plus importante, en ce qui concerne le risque de cytolysé hépatique que dans la plupart des travaux internationaux, et particulièrement en situation d'associations médicamenteuses, mais sans faire la part des choses entre ces situations avec risque d'interaction médicamenteuse potentiellement délétère, et les situations d'usage de CBD univoque... :

#### **“Évaluation des risques sanitaires du CBD”<sup>111</sup>**

*Le CBD contenu dans le médicament Epidyolex est autorisé pour le traitement de formes rares d'épilepsie infantile précoce. On sait qu'il peut interagir avec d'autres médicaments et avoir des effets secondaires comme une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques dans le sang, de la somnolence, de la sédation, une léthargie et de la diarrhée. Des effets sur le foie ont également été observés chez les singes, les chiens, les rats et les souris<sup>112</sup>. De plus, il y a des indices d'effets indésirables du CBD sur la fertilité masculine chez les animaux de laboratoire<sup>113</sup>. La qualité de la plupart des études étant lacunaire, il n'est pas possible de tirer des conclusions solides. Il convient en outre d'établir clairement si le CBD a des effets délétères sur le patrimoine génétique ou non<sup>114</sup>. Les données disponibles confirment l'urgence d'une évaluation approfondie basée sur des études toxicologiques de haute qualité, comme cela est exigé pour l'autorisation des nouvelles sortes de denrée alimentaire.*

#### **Évaluation quantitative des effets sur le foie de l'homme**

*En attendant qu'une évaluation complète des risques soit possible, il convient de procéder à une évaluation quantitative, au moins pour la toxicité hépatique chez l'homme.*

*Dans toutes les études sur l'être humain menées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché du médicament Epidyolex, des élévations de l'activité des enzymes hépatiques ont été observées dans le sang. La plupart de ces études ont été réalisées chez des patients qui prenaient simultanément des médicaments ayant eux-mêmes des effets délétères sur le foie. Les dommages additionnels sont probablement dus en grande partie aux interactions entre le CBD et ces médicaments.*

---

<sup>110</sup> <https://www.blv.admin.ch/dam/blv/fr/dokumente/lebensmittel-und-ernaehrung/publikationen-forschung/briefing-letter-lebensmittel-lebereffekte.pdf.download.pdf> Briefing%20Letter%20Cannabidiol%20in%20Lebensmitteln%20und%20Lebereffekte%20FR.pdf

<sup>111</sup> Site internet de l'OSAV Cannabis, extraits de chanvre et cannabinoïdes dans l'alimentation (admin.ch) (état au 05.02.2021)

<sup>112</sup> European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Epidyolex, 2019, EMA/458106/2019, Epidyolex, INN-cannabidiol (europa.eu).

ROZENKRANTZ H. et al. : Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1981, 58, 118-131.

<sup>113</sup> DALTERIO S.L., de ROOIJ D.G. : Maternal cannabinoid exposure - effects on spermatogenesis in male offspring, *International Journal of Andrology*, 1986, 9, (4), 250-258.

FDA 2019 <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-should-know-about-using-cannabis-including-cbd-when-pregnant-or-breastfeeding> (US FDA, 16.10.2019)

<sup>114</sup> RUSSO C. et al. : Low doses of widely consumed cannabinoids (cannabidiol and cannabidivarin) cause DNA damage and chromosomal aberrations in human-derived cells, *Archives of Toxicology*, 2019, 93, (1), 179-188.

ZIMMERMAN A.M. and A.Y. Raj : Influence of cannabinoids on somatic cells in vivo, *Pharmacology*, 1980, 21, 277-287.

ZIMMERMAN A.M. et al. : Non-mutagenic action of cannabinoids in vitro, *Pharmacology*, 1978, 16, 333-343.

*Mais il existe aussi une étude menée sur un petit nombre d'adultes en bonne santé, dans laquelle 5 mg de CBD/kg de poids corporel par jour ont été administrés par voie orale pendant 3 semaines. Cinq des 12 personnes présentaient une augmentation statistiquement significative des activités enzymatiques hépatiques dans le sang par rapport au témoin, avec des valeurs supérieures à la normale<sup>115</sup>.*

*Comme aucune dose plus faible n'a été testée, la dose sans effet indésirable est inconnue. En utilisant un facteur d'incertitude de 30 (10 pour la variabilité chez l'homme, 3 pour tenir compte du fait que des effets sont déjà apparus à la dose la plus faible testée), cela donne une dose quotidienne orale de 12 mg de CBD/adulte à ne pas dépasser.*

*Selon la teneur en CBD et la quantité de produits à base de chanvre absorbée, des dépassements sont possibles. Il faut notamment s'abstenir d'en consommer sur une longue période et de prendre des médicaments en même temps.*

***Mise en garde de la FDA américaine :***

*La FDA met en garde contre la prise de CBD, notamment en ce qui concerne les dommages au foie, les effets indésirables sur la fertilité masculine et les interactions avec des médicaments.<sup>116</sup> »*

---

<sup>115</sup> FDA-2019-N-1482-4257 attachment 1, GW Pharmaceuticals statement to the US Food and Drug Administration FDA

<sup>116</sup> FDA 2020 <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-need-know-and-what-were-working-find-out-about-products-containing-cannabis-or-cannabis> (FDA, 05.03.2020).

FDA 2019 <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-should-know-about-using-cannabis-including-cbd-when-pregnant-or-breastfeeding> (US FDA, 16.10.2019)

## Les interactions médicamenteuses avec le CBD<sup>117</sup>

Cette question des « interactions médicamenteuses » constitue pratiquement le seul « risque », et le seul contexte « d’effets indésirables » de l’utilisation médicale du CBD (et de celle des cannabinoïdes en général).

Les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des « Drug-Drug Interactions » (DDIs) concernent des « targets » ordinaires :

- au sein du métabolisme des substances pharmacologiques, en particulier par l’intermédiaire d’un certain nombre de Cytochromes,
- et au sein de l’excrétion (par la P-glycoprotéine) ;

Assurément, ces effets nécessitent d’être considérés chez les patients ayant des traitements impliqués par ces mêmes processus, pour pouvoir qualifier le « bénéfice-risque », afin que les patients puissent profiter d’un traitement par du CBD, sans risque ni toxicité. (cf annexe 3)<sup>118</sup>

Pour rappel, le métabolisme du THC implique les CYP2C9 et 3A4.<sup>119</sup>

Le CBD, lui, est en particulier un puissant inhibiteur des cytochromes CYP2D6, CYP3A4 et CYP2C19,<sup>120</sup> et de la glycoprotéine P, impliquée dans le « transport des médicaments », ce qui a pour conséquence des interactions pharmacocinétiques potentielles.

---

<sup>117</sup> BROWN J.D., WINTERSTEIN A.G. : Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use, *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8, 989.

Doi : 10.3390/jcm8070989

BALACHANDRA P., EISOHLY M., HILL K.P. : Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol : a Comprehensive Review, *Journal of General Internal Medicine*, 2021.

Doi : 10.1007/s11606-020-06504-8

<sup>118</sup> <https://swissmedicalcannabis.ch/les-interactions-cbd-medicaments/>

RONG C., CARMONA N.E., LEE Y.L., RAGGUETT R.-M., PAN Z., ROSENBLAT J.D. et al. : Drug-drug interactions as a result of co-administering Δ9-THC and CBD with other psychotropic agents, *Expert Opinion on Drug Safety*, 2018, 17, (1), 51-54.

Doi : 10.1080/14740338.2017.1397128

BALACHANDRA P., EISOHLY M., HILL K.P. : Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol : a Comprehensive Review, *Journal of General Internal Medicine*, 2021.

Doi : 10.1007/s11606-020-06504-8

VAZQUEZ M., GUEVARA N., MALDONADO C., GUIDO P.C., SCHAIQUEVICH P. : Potential Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions between Cannabinoids and Drugs Used for Chronic Pain, *Hindawi, BioMed Research International*, 2020, Article 3902740, 1-9.

Doi : 10.1155/2020/3902740

<sup>119</sup> STOUT S.M., CIMINO N.M. : Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes : A systematic review, *Drug Metabolism Reviews*, 2014, 46, 86-95.

<sup>120</sup> YAMAORI S., OKAMOTO Y., YAMAMOTO I., WATANABE K. : Cannabidiol, a major phytocannabinoid, as a potent atypical inhibitor for CYP2D6, *Drug Metabolism and Disposition*, 2011, 39, (11), 2049-2056.

JIANG R., YAMAORI S., OKAMOTO Y., YAMAMOTO I., WATANABE K. : Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome P450 2C19, *Drug Metabolism & Pharmacokinetics*, 2013, ; 28, (4), 332-338.

Par ailleurs, le THC et le CBD ont montré un potentiel inhibiteur de plusieurs CYP450<sup>121</sup> in vitro (1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C9, 2D6<sup>122</sup>, **3A4**, 3A5, 3A7).<sup>123</sup>

Mais, ces interactions pharmacocinétiques sont néanmoins peu documentées *in vivo*.<sup>124</sup>

« *Toute médecine qui exploite le potentiel thérapeutique du CBD doit garder à l'esprit que le Cannabidiol peut à la fois augmenter ou bien inhiber de nombreuses enzymes du cytochrome P450 dans le foie, et de ce fait, peut potentiellement avoir un impact sur de nombreuses familles de médicaments. Il est d'autant plus important de le prendre en compte dès lors que les médicaments ont par nature des effets secondaires lourds ou que la personne est affaiblie ou qu'elle suit de multiples traitements, ou bien encore que les doses de CBD sont élevées.* » Pr Adrian Devitt-Lee- Université de Tufts-Massachusetts-USA.<sup>125</sup>

« Cependant, les constantes d'inhibition (Ki) déterminées in vitro sont très nettement supérieures aux concentrations plasmatiques libres mesurées sous nabiximols,<sup>126</sup> ce qui implique qu'en théorie, le risque clinique d'interactions via une inhibition des CYP450 est probablement faible. Il existe toutefois une variabilité interindividuelle très importante au niveau de la pharmacocinétique des cannabinoïdes, ce qui ne permet pas d'exclure un potentiel inhibiteur *in vivo*. »<sup>127</sup>

---

<sup>121</sup> Le système cytochrome P450 se trouve dans le foie. C'est une collection d'environ 50 enzymes différentes qui agissent pour décomposer les substances et toxines qui pénètrent dans le corps. En fait, le dosage pour la plupart des médicaments est en général déterminé en prenant en compte l'efficacité de ce système chez une personne moyenne.

BORNHEIM L.M., EVERHART E.T., LI J., CORREIA M.A. : Characterization of cannabidiol-mediated cytochrome P450 inactivation, *Biochemical Pharmacology*, 1993.

BORNHEIM L.M., GRILLO M.P. : Characterization of cytochrome P450 3A inactivation by cannabidiol : possible involvement of cannabidiol-hydroxyquinone as a P450 inactivator, *Chemical Research in Toxicology*, 1998, 11, (10), 1209-1216.

YAMAORI S., MAEDA C., YAMAMOTO I. et al. : Differential inhibition of human cytochrome P450 2A6 and 2B6 by major phytocannabinoids, *Forensic Toxicology*, 2011, 29, 117-24.

JIANG R., YAMAORI S., TAKEDA S., YAMAMOTO I., WATANABE K. : Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes, *Life Science*, 2011, 89(5-6):165-70.

Doi : 10.1016/j.lfs.2011.05.018

ZENDULKO O., DOVRTELOVA G., NOSKOVA K., TURJAP M., SULCOVA A., HANUS L., JURICA J. : Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions, *Current Drug Metabolism*, 2016, 17, (3), 206-226.

Doi : 10.2174/138920021766151210142051

<sup>122</sup> HUFF H.C., VASAN A., ROY P., KAUL A., TAJKHORSHID E., DAS A. : differential Interactions of Selected Phytocannabinoids with Human CYP2D6 Polymorphisms, *Biochemistry*, 2021, 60, (37), 2749-2760.

Doi : 10.1021/acs.biochem.1c00158

<sup>123</sup> YAMAORI S., OKAMATO Y., YAMAMOTO I. et al. : Cannabidiol, a major phytocannabinoid, as a potent atypical inhibitor for CYP2D6, *Drug Metabolism & Disposition*, 2011, 39, 2049-2056.

<sup>124</sup> BORGELT L.M., FRANSON K.L., NUSSBAUM A.M. et al. : The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis, *Pharmacotherapy*, 2013, , 33, 195-209.

<sup>125</sup> <https://www.projectcbd.org/medicine/cbd-drug-interactions/p450>

<sup>126</sup> STOTT C.G., WHITE L., WRIGHT S. et al. : A phase I study to assess the single and multiple dose pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2013, 69, 1135-47.

<sup>127</sup> LORENZINI K.I., BROERS B., LALIVE P.H., DAYER P., DESMEULES J., PIGUET V. : Cannabinoïdes médicaux dans les douleurs chroniques : aspects pharmacologiques, *Revue Médical Suisse*, 2015, 11, 1390-1394.

*"Phytocannabinoids are extensively metabolized by CYPs. The enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 catalyze most of their hydroxylations. Similarly, CYP represents a major metabolic pathway for both synthetic cannabinoids used therapeutically and drugs that are abused. In vitro experiments document the mostly CYP inhibitory activity of the major phytocannabinoids, with cannabidiol as the most potent inhibitor of many CYPs. The drug-drug interactions between cannabinoids and various drugs at the CYP level are reported, but their clinical relevance remains unclear. The direct activation/inhibition of nuclear receptors in the liver cells by cannabinoids may result in a change of CYP expression and activity. Finally, we hypothesize the interplay of central cannabinoid receptors with numerous nervous systems, resulting in a hormone-mediated signal towards nuclear receptors in hepatocytes."*<sup>128</sup>

Le CBD inhibe l'enzyme cytochrome P450 impliqué dans le métabolisme de nombreux médicaments.

La prescription de CBD est donc « déconseillée » en interaction avec un certain nombre de médicaments ; avec d'autres médicaments, des précautions de surveillance clinique et une adaptation des doses sont nécessaires, car, en inhibant le cytochrome P450 (et plus particulièrement la fraction CYP3A4), le CBD peut soit réduire, soit augmenter les effets d'autres médicaments.

Un tableau de ces interactions problématiques, issu de l'article de J.D. Brown et coll.<sup>129</sup>, est présenté en **annexe 1**, page 32 de ce document.

Un travail très récent, non encore publié en accès libre fait également la synthèse des données médicales sur ces interactions complexes<sup>130</sup> : « *CBD has been reported to interact with anti-epileptic drugs, antidepressants, opioid analgesics, and THC, but surprisingly, it interacts with several other common medications, e.g. acetaminophen, and substances including alcohol. This review provides a comprehensive list of interacting drugs.*

*The possible mechanisms for these drug-drug interactions are presented in table format. Given the growing popularity of CBD as a medication and the dearth of available information on CBD drug-drug interactions, it is critical to be aware of current drug-drug interactions and it will be important to investigate the impact of CBD upon concomitant medication use in future randomized, controlled trials* ».

---

<sup>128</sup> ZENDULKA O., DOVRTELOVA G., NOSKOVA K., TURJAP M., SULCOVA A., HANUS L., JURICA J. : Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions, *Current Drug Metabolism*, 2016, 17, (3), 206-226.

Doi : 10.2174/1389200217666151210142051

<sup>129</sup> BROWN J.D., WINTERSTEIN A.G. : Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use, *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8, 989.

Doi : 10.3390/jcm8070989

<sup>130</sup> BALACHANDRA P., ELSOHLY M., HILL K.P. : Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol : a Comprehensive Review, *Journal of General Internal Medicine*, 2021.

Doi : 10.1007/s11606-020-06504-8

Les médicaments les plus fréquents, avec lesquels il s'agit d'être attentifs, sont :

- warfarine (Coumadin®)
- propanolol
- verapamil
- metoprolol
- amlodipine (Amlor®)
- disulfirame (Esperal®)
- glipizide (Glucotrol®)
- dexamethasone (Celestene®)
- ketoconazole (Ketoderm®) – (CYP3A4)
- oméprazole (Mopral®), lansoprazole (Lanzor®) – (CYP2C19)
- progestérone
- testosterone
- lovastatin
- AINS : diclofenac (Voltaren®), ibuprofène (Advil®), piroxicam (Feldene®)
- Antibiotiques : erythromycin, clarithromycine, rifampycine
- Medicaments anti cancéreux : oxaliplatine, flutamide, erlotinib
- Médicament anti VIH : elfinavir
- Médicament anti rejet : cyclosporine – (CYP450-3A, CYP2C9)

Et, plus particulièrement, de nombreux psychotropes :

- amitriptyline (Laroxyl®)
- paroxétine (Deroxate®)
- venlafaxine (Effexor®)
- acide valproïque (Depakine®), phénobarbital (Gardénal®), carbamazepine (Tegretol®), topiramate
- diazepam (Valium®), alprazolam (Xanax®)
- haloperidol (Haldol®)
- rispéridone (Risperdal®)
- clozapine (Leponex®)
- kétamine (Eskétamine®)
- théophylline (Ventoline®) – (CYP1A2)
- tramadol et autres opioides de synthèse

**Annexe : Metabolic drug–drug interactions between cannabidiol and enzyme substrates, inhibitors, or inducers.<sup>131</sup>**

Enzyme	Medication Examples	Effect/Recommendation
CYP3A4 substrates	Immunosuppressants, chemotherapeutics, antidepressants, antipsychotics, opioids, benzodiazepines, z hypnotics, statins, calcium channel blockers, others	Increased risk of side effects related to substrate. Avoid co-administration, reduce substrate dose, monitor for adverse effects and toxicity. Avoid prescribing cascade with new treatment for side effects.
CYP3A4 inhibitors	<b>Strong:</b> Protease inhibitors, ketoconazole, loperamide, nefazodone <b>Moderate:</b> Amiodarone, verapamil, cimetidine, aprepitant, imatinib	Increased CBD bioavailability, possible increase in risk of adverse effects. Reduce CBD dose.
CYP3A4 inducers	<b>Strong:</b> Enzalutamide, phenytoin <b>Moderate:</b> Carbamazepine, topiramate, phenobarbital, rifampicin, efavirenz, pioglitazone	Decreased CBD bioavailability, possible decrease in CBD effectiveness. Increase CBD dose.
CYP2C19 substrates	Antidepressants, antiepileptics, proton pump inhibitors, clopidogrel, propranolol, carisoprodol, cyclophosphamide, warfarin	Increased risk of side effects related to substrate. Avoid co-administration, reduce substrate dose, monitor for adverse effects and toxicity. Avoid prescribing cascade with new treatment for side effects.
CYP2C19 inhibitors	<b>Strong:</b> Fluvoxamine, fluoxetine <b>Other:</b> Proton pump inhibitors, cimetidine, ketoconazole, clopidogrel, fluconazole, efavirenz	Increased CBD bioavailability, possible increase in risk of adverse effects. Reduce CBD dose.
CYP2C19 inducers	Rifampin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, St. John'sWort	Decreased CBD bioavailability, possible decrease in CBD effectiveness. Increase CBD dose.
CYP2C8/9 substrates	Rosiglitazone, burprenorphine, montelukast, celecoxib, sulfonylureas, losartan, naproxen, phenobarbital, phenytoin, rosuvastatin, valsartan, warfarin	Increased risk of side effects related to substrate. Avoid co-administration, reduce substrate dose, monitor for adverse effects and toxicity. Avoid prescribing cascade with new treatment for side effects.

<sup>131</sup> BROWN J.D., WINTERSTEIN A.G. : Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use, *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8, 989.

Doi : 10.3390/jcm8070989

## La question de la qualité, de la pureté et des dosages du CBD du commerce

La réelle composition des produits vendus constitue une question majeure dans le cadre de l'utilisation du CBD « *commercial* » à des fins thérapeutiques<sup>132</sup>. C'est la question essentielle qui se pose à nous praticiens, en l'absence d'autorisation de prescription de CBD « calibré et tracé » de qualité pharmaceutique, dans le cadre de nos « *accompagnements de patients* » qui consomment du CBD acquis dans les « smart shop » ou sur Internet, à des fins thérapeutique (aides, vis à vis de leurs addictions, et « gestion » de leur anxiété, sommeil, ou affects dépressifs).

Trois études publiées ces dernières années montrent que, d'une manière générale, les compositions réelles ne correspondent pas de manière fiable à celles indiquées sur les étiquettes du produit proposé dans le marché « *commercial* » :

La première étude est celle de Bonn-Miller et al., 2017<sup>133</sup> : l'analyse des produits montre que leur contenu n'est pas conforme à ce qui est annoncé dans 55 % des cas. L'étiquetage des produits vendus n'est pas fiable et expose à des risques d'intoxication notamment avec du THC ou d'autres produits toxiques. En effet, du THC est retrouvé dans 21 % des échantillons. La concentration en CBD est supérieure à celle indiquée dans 26 % des échantillons, et la concentration est inférieure dans 43% des échantillons.

Dans son article « *The Trouble with CBD Oil* » (2018)<sup>134</sup>, ARNO Hazekamp produit, lui, l'analyse de 21 échantillons d'huile de cannabis hollandaise remis par les patients s'auto-traitant pour divers troubles de santé (ce qui correspond exactement à notre projet « *Analyses des cannabinoïdes utilisés par des patients en CSAPA, par analyse HPLC* » - Financement ARS Occitanie).

La comparaison des échantillons entre ce qui est « noté » de la composition de l'huile, et ce que montrent les analyses en laboratoire indique que dans de nombreux cas l'analyse des cannabinoïdes contenus et des ratio THC/CBD sont très différents de ce qui est énoncés sur l'étiquette du contenant du produit :

- dans 7 d'entre ces 21 échantillons, il n'y a aucun cannabinoïde ;
- dans 39 % des échantillons, il n'y a que du THC, et aucune trace de CBD ;
- une observation intéressante est que nombre d'échantillons contiennent des cannabinoïdes non decarboxylés (CBD-A et THC-A), donc très peu actifs, en l'absence de chauffage les transformant en produits actifs.

Bien évidemment, aucune recherche des contaminants (avec les même risques... et sans doute les mêmes occurrences que pour le haschich illégal), n'est produite par le vendeur avec ces

---

<sup>132</sup> CEIP-A : Le cannabidiol (épisode 2), *Centre d'Addictovigilance de Paris*, AP/HP, 09/04/2019.

<sup>133</sup> BONN-MILLER M.O., LOFLIN M.J.E., THOMAS B.F. et al. : Labeling accuracy of cannabidiol extracts sold online, *JAMA*, 2017, 318, 1708.

Doi : 10.1001/jama.2017.11909

<sup>134</sup> HAZECAMP A. : The Trouble with CBD Oil, *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 2018, 1, 65-72.

Doi : 10.1159/000489287

Et <https://www.grecc.org/publications/ressources-documentaires/botanique/cannabis-oil-chemical-evaluation-of-an-upcoming-cannabis-based-medicine-luigi-i-romano-arno-hazekamp-2013/>

« huiles de CBD » (produits toxiques, solvants, métaux lourds, contaminants bactériologiques...).

La conclusion d'Arno Hazekamp, l'un des principaux expert du « *cannabis thérapeutique* » en Hollande, est que les instances politiques doivent faire en sorte que des analyses qualitatives et quantitatives exhaustives de ces substances, actuellement considérées comme « *produits de bien-être* », doivent absolument accompagner leur distribution, compte tenu du fait, entre autres, que des patients atteints de pathologie graves absorbent ces produits pour se soulager de leurs troubles, en l'absence de prescription médicale et d'une délivrance pharmacologiquement encadrée.

La troisième étude est celle de Liebling et al.<sup>135</sup> en Angleterre qui a étudié la plupart des « huiles de CBD » disponibles dans le Royaume Uni (29 échantillons) : elle montre que 10 échantillons sur 29 (34 %) ont moins de 50 % du taux de CBD annoncé, 11 sur 29 (38 %) ont 10 % du taux de CBD annoncé, et un échantillon ne contient aucune molécule de CBD. La « déviation statistique entre le taux de CBD annoncé et le taux réel varie entre 0 et 155 % ». En outre, ces résultats sont obtenus en additionnant le CBD et tous les cannabinoïdes dérivés du CBD : acide cannabidiolique (CBDA), cannabidivarine (CBDV), acide cannabidivarinique (CBDVA), ce qui est « illégal », car ces autres cannabinoïdes ne sont pas autorisés à la vente.

De même, la plupart des produits ne respectent pas la règle de « l'unicité » du cannabinoïde « CBD » présent dans la composition du produit ; d'autres cannabinoïdes sont présents la plupart du temps en quantité importante : 10% des cannabinoïdes présent dans ces produits sont des *phytocannabinoïdes « non-CBD »*, du THC, du THCA, du THCV, du cannabinol (CBN), du cannabigerol (CBG) de l'acide cannabigerolique (CBGA) et du cannabichromène (CBC) ; le ratio moyen CBD/ «autre cannabinoïdes » est de 15/1 ; le plus haut taux de « non-CBD » obtenu est une le CBG (présence moyenne de 0,05%), le CBC (0.04 %) et 50 % des produits contiennent du THC (en moyenne 0,07%).

Un travail allemand récent (Dirk W. Lachenmeir et al.), « rewieded » par Arno Hazekamp, l'expert hollandais des phytocannabinoides, met en évidence que les effets indésirables constatés avec des produits vendus en tant que CBD, sont essentiellement liés à la présence de THC, comme « contaminant ». <sup>136</sup> La même équipe de Karlsruhe a par ailleurs bien démontré que la plupart des « produits CBD » vendus en Allemagne ne correspondent pas aux critères ordinaires de pureté comme l'impose pourtant les règlement du Marché alimentaire européen.<sup>137</sup>

---

<sup>135</sup> LIEBLING J.P., CLARKSON N.J., GIBBS B.W., YATES A.S., O'SULLIVAN S.E. : An analysis of Over-the-Counter Cannabidiol Products in the United Kingdom, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2020, 1-7.

Doi : 10.1089/can.2019.0078

<sup>136</sup> LACHENMEIER D.W., HABEL S., FISCHER B., HERBI F., ZERBE Y., BOCK V., RADJIC de REZENDE T., WALCH S.G., SPROLL C. : Are adverse effects of cannabidiol (CBD) products caused by tetrahydrocannabinol (THC) contamination ?, *F1000 Research*, 2021, 8, 1394, 1-26.

Doi : 10.12688/f1000research.19931.4

<sup>137</sup> LACHENMEIER D.W., WALCH S.G. : Evidence for side effects of cannabidiol (CBD) products and their non-conformity on the European food market, *F1000 Research*, 2020, 9, 1051.

Doi : 10.12688/f1000research.26045.1

*« Analyses of 67 food products of the German market (mostly CBD oils) confirmed this hypothesis : 17 products (25%) contained Δ9-THC above the lowest observed adverse effects level (2.5 mg/day). Inversely, CBD was present in the products below the no observed adverse effect level. Hence, it may be assumed that the adverse effects of some commercial CBD products are based on a low-dose effect of Δ9-THC and not due to effects of CBD itself. The safety, efficacy and purity of commercial CBD products is highly questionable, and all of the products in our sample collection showed various non-conformities to European food law such as unsafe Δ9-THC".<sup>138</sup>*

Les résultats de cette étude croisent celle de Hazecamp en Hollande, celle de Bonn-Miller et al., aux USA, et ceux d'une 4<sup>e</sup> étude faite en Italie par Pavlovic et al.<sup>139</sup>

Une dernière étude vient d'être publiée, à partir d'une enquête réalisée au Mississippi : <sup>140</sup> pour les 25 produits contenant du CBD, analysés :

- seulement 3 des produits contenaient « à 20% près) les compositions annoncées par le producteur
- 15 étaient bien en deçà de la quantité et du pourcentage de CBD annoncé
- 2 étaient en « excès » d'environ 50 % des dosages annoncés
- 5 ne contenaient aucune des substances annoncées
- pour 3 de ces produits, le taux de THC excédait les 0,3 % annoncés (# limite légale)
- 4 de ces produits (proposés comme liquide pour vapotage, contenaient des cannabinoïdes de synthèse

Une étude concernant les E-Liquid en Suisse indique également des résultats d'analyse non conformes à ce qui est annoncé par le producteur « *All analysed samples had a total THC content below 0.1059% (by weight), hence meeting the legal requirements of both Switzerland (<1%) and the European Union (<0.2%). The total CBD content ranged from 0.182 to 3.346% and differed in ten out of 20 samples from the CBD content presented by the manufacturer by more than 10% relative CBD. Furthermore, two of the analysed samples contained only 0.348% and 0.182% total CBD despite being labelled as "CBD rich". Seven of the 20 samples contained the correct CBD content (in the range of the labelled CBD content ± 10%). In conclusion, a deviation in the determined total CBD content from the labelled CBD content could be observed for half of the analysed samples, meaning that consumers cannot rely on the manufacturers' information*.<sup>141</sup>

---

<sup>138</sup> LACHENMEIER D.W., HABEL S., FISCHER B., HERBI F., ZERBE Y., BOCK V., RADJIC de REZENDE T., WALCH S.G., SPROLL C. : Are side effects of cannabidiol (CBD) products caused by tetrahydrocannabinol (THC) contamination ? (Version 3), *F1000 Research*, 2020, 8, 1394, 1-22.

Doi : 10.12688/f1000research.19931.1

<sup>139</sup> PAVLOVIC R., NENNA G., CALVI L. et al. : Quality traits of « Cannabidiol Oils » cannabinoids content, terpene fingerprint and oxidation stability of European commercially available preparations, *Molecules*, 2018, 23.

<sup>140</sup> GURLEY B.J., MURPHY T.P., GUL W., WALKER L.A., EISOHLY M. : Content versus label claims in cannabidiol (CBD)-containing products obtained from commercial outlets in the state of Mississippi, *Journal of Dietary Supplements*, 2020, 1-9.

Doi : 10.1080/19390211.2020.1766634

<sup>141</sup> GRAFINGER K.E., KRÖNERT S., BROILLT A., WEINMANN W. : Cannabidiol and tetrahydrocannabinol concentrations in commercially available CBD E-liquids in Switzerland, *Forensic Science International*, 2020, 310, 110261.

Doi : 10.1016/j.forsciint.2020.110261

De Nouvelles analyses, pratiqués par l'Association des chimistes cantonaux en Suisse, vient de conduire au retrait de dizaines de produits à base de CBD, jugés non conformes : il s'agit de 85 % des produits accessibles en Suisse !<sup>142</sup>

Un article tout récent, paru en janvier 2022<sup>143</sup>, en arrive aux mêmes conclusions : « *We demonstrate that commercial CBD products, especially aqueous beverages, can show inconsistent labeling, vary largely from their label claims should they make them, and show lot-to-lot variability making dosing unpredictable* ».

Le risque concerne aussi l'adjonction de cannabinoïdes de synthèse dangereux<sup>144</sup> : « *En 2019, un cas d'intoxication pédiatrique a été rapporté aux États-Unis suite à la prise de CBD contenant un cannabinoïde de synthèse (AB-FUBINACA).* »<sup>145</sup>

« *De même en janvier 2019, il est rapporté un E-liquid de CBD contenant du 5-fluoro MDMB-PINACA (5F-ADB), un cannabinoïde de synthèse, et du dextrometorphane par POKLIS et al. (2019).* »<sup>146</sup>

La Food and Drug Administration, aux USA, a mis en place un système de veille sur la qualité des « *produits contenant du CBD* » sur le marché internet, afin d'informer le consommateur des produits faisant l'objet de risques particuliers par rapport à l'annonce de la composition par le fabricant.<sup>147</sup>

Un article récent de Berger et coll. (octobre 2021)<sup>148</sup>, fait le point sur 1581 cas rapportés aux « *Poison Control Centers* » américains concernant des « *CBD -labeled products* », mettant en évidence que les produits du commerce sont, eux, à la différence du « *CBD de qualité*

<sup>142</sup> <https://www.rts.ch/info/suisse/12831809-en-suisse-85-des-produits-avec-mention-cbd-juges-non-conformes.html>

<sup>143</sup> MILLER O.S., EJDER E.J. Jr, JONES K.J., GIDAL B.E. : Analysis of cannabidiol (CBD) and THC in nonprescription consumer products : Implications for patients and practitioners, *Epilepsy & Behavior*, 2022, janv 5.

Doi : 10.1016/j.yebeh.2021.108514

<sup>144</sup> CEIP-A : Le cannabidiol (épisode 2), *Centre d'Addictovigilance de Paris*, AP/HP, 09/04/2019.

<sup>145</sup> American College of Medical Toxicology (ACMT) : Case of pediatric AB-FUBINACA toxicity from a commercially produced CBD product.

[https://news.vcu.edu/article/Vape\\_CBD\\_The\\_eliquid\\_might\\_contain\\_some\\_unexpected\\_ingredients](https://news.vcu.edu/article/Vape_CBD_The_eliquid_might_contain_some_unexpected_ingredients)

<sup>146</sup> POKLIS J.L., MULDER H.A., PEACE M.R. : The unexpected identification of the cannabimimetic 5F-ADB, and dextromethorphan in commercially available cannabidiol e-liquid, *Forensic Science International*, 2019, 294, e25-e27.

Doi : 10.1016/j.forsciint.2018.10.019

<sup>147</sup> <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd>.

<https://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm484109.htm>

<https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process>

DUBROW G.A., PAWAR R.S., SRIGLEY C., SAM J.F., TALAVERA C., PARKER C.H., NOONAN G.O. : A survey of cannabinoids and toxic elements in hemp-derived products from the United States marketplace, *Journal of Food Composition and Analysis*, 2021, 97, 103800.

Doi : 10.1016/j.jfca.2020.103800

<sup>148</sup> BERGER B.A., STOLZ U., COLVIN J., OTTEN E.J. : Epidemiology of cannabidiol related cases reported in the National Poison Data System – 2019-2020, *The American Jour of Emergency Medicine*, 2021, 48, 218-223.

Doi : 10.1016/j.ajem.2021.04.065

*médicale* », des produits potentiellement dangereux, du fait de leurs différents additifs inconnus dans la plupart des cas.

En ce qui concerne les contaminants « toxiques », de nombreux solvants sont présents dans la plupart des produits, mais à des niveaux « acceptables » (éthanol, isopropanol, n-pentane, heptane éthyle acétate, cyclohexane, acétone, diéthyl-éther et hexane), ainsi que quelques métaux lourds en quantité négligeable (plomb et arsenic), mais sans mise en évidence de cadmium et de mercure.

Pour conclure, nous noterons que la problématique essentielle de la « situation française » actuelle, met en exergue le coté extrêmement restrictif des « 5 indications » retenues par l'ANSM, excluant actuellement l'emploi du CBD en Psychiatrie, y compris dans la prise en charge des addictions, à l'inverse des autres Pays (la plupart des Pays européens, Amérique du Nord, Océanie, Israël....) qui reconnaissent une quarantaine d'indications environ .<sup>149</sup>

Or c'est dans le cadre du colloque singulier « médecin-malade » que se constitue la première dimension de réduction des risques, et que peut être démontrée l'efficacité thérapeutique d'une indication clinique, et d'une prescription en rapport.

L'expérience clinique de Franjo Grottenhermen<sup>150</sup>, et celle de la Clinique de la Croix Verte, à Montréal (Québec)<sup>151</sup>, dont nous avions invité l'équipe lors du premier colloque sur le cannabis thérapeutique, co-organisé par le GRECC et le RESPADD en juin 2019 à Paris, sont en ce sens très démonstrative.

De ce fait, la capacité de prescription devrait accompagner l'outil de RDR constitué de l'analyse qualitative et quantitative des produits consommés par nos patients que nous mettons en place actuellement, à partir des 2 CSAPA-AID11 de Carcassonne et Narbonne, en lien avec le système SINTES de veille toxicologique sur les substances non pharmaceutiques piloté par l'OFDT, et le réseau de collecteurs sur les autres CSAPA-CAARUD que nous sommes en train de fédérer en Occitanie.

Tel est le sens de ce projet de « **CBD thérapeutique en clinique addictologique** » : il s'agit d'ajouter à l'expérimentation en cours et aux 5 indications actuellement retenues, et aux traitements associant différents ratios de CBD/THC (pour 2000 patients, sur une durée de 3 ans), une indication spécifique à notre champ d'activité addictologique, consistant à ne prescrire que du CBD en « accompagnement thérapeutique » des prises en charges globales de nos patients suivi pour addictions (poly-toxicomanies), à l'exclusion du stupéfiant THC.

Cette indication « **CBD et addiction** » s'appuie sur le bien-fondé de nombreuses et déjà anciennes études internationales éprouvées dans d'autres pays.<sup>152</sup>

---

<sup>149</sup> GROTHENHERMEN F. : Chanvre en médecine, Guide pratique des applications thérapeutiques du THC et du CBD, Éditions Solanacée, 2019, 304 pp.

<sup>150</sup> GROTHENHERMEN F. : Chanvre en médecine, Guide pratique des applications thérapeutiques du THC et du CBD, Éditions Solanacée, 2019, 304 pp.

<sup>151</sup> <http://www.cliniquelacroixverte.com/fr/>

<sup>152</sup> PRUD'HOMME M., CATA R., JUTRAS-ASWAD D. : Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors : a systematic review of the evidence, *Substance Abuse : Research and Treatment*, 2015, 9, 33-38.

Doi : 10.4137/SART.S25081

MOREL A., DEREUX P., AZUAR J., QUESTEL F., BELLIVIER F., MRIE-CLAIRES C., FATSEAS M., VORSPAN F., BLOCH V. : Clinical Trials of Cannabidiol for Substance Use Disorders : Outcome Measures, Surrogate Endpoints, and Biomarkers, *Frontiers in Psychiatry*, 2021, 12, Article 565617.

Doi : 10.3389/fpsyg.2021.565617

GONZALEZ-CUEVAS G., MARTIN-FARDON R., KERR T.M., STOUFFER D.G., PARSONS L.H., HAMMELL D.C., BANKS S.L., STINCHCOMB A.L., WEISS F. : Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use : Preclinical proof of principle, *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43, (10), 2036-2045.

Doi : 10.1038/S41386-018-0050-8

## Projet « CBD thérapeutique »

268 études cliniques à propos du CBD sont actuellement répertoriées sur Clinical Trials.gov<sup>153</sup>; parmi ces études, on peut mettre en évidence que près de la moitié concernent la prise en charge de pathologies psychiatriques, neurologiques ou des addictions.

- 17 concernent les psychoses ou autismes chez les adultes
- 4 concernent les prises en charges des PTSD
- 6 concernent les troubles anxieux
- 2 concernent la dépression, ou les troubles disthymiques
- 16 concernent les addictions ; 5 les addictions au cannabis, 4 les addictions à l'alcool, 7 aux opiacés
- 41 concernent l'épilepsie de l'enfant, en particulier les syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut, et plus récemment
- 15 concernent des pathologies du développement de l'enfant (syndromes génétiques, autismes...)
- D'autres concernent les pathologies dégénératives, et la SEP.

## CBD et addiction

Le cœur de notre projet consiste à envisager, dans le cadre du suivi ambulatoire de nos patients présentant des poly-addictions, essentiellement alcool, psychostimulants (cocaïne et substances amphétaminiques, « speed », phényléthylamines et cathinones), benzodiazépines, et cannabis (la question des addictions aux opiacés ne se pose pas, de prime abord, pour les « patients stabilisés » par les TSO) :

- d'une part *l'analyse des substances cannabinoïdes qu'ils consomment d'eux-mêmes en « auto-thérapeutique »* afin de déterminer leurs composants, (et particulièrement), le ratio CBD / THC, ce qui va être réalisé au CSAPA de Carcassonne (USSAP), dès mai 2021, dans le cadre de notre projet « *Analyses des cannabinoïdes dans une perspective de Réduction des Risques* », financé par l'ARS, avec l'acquisition d'un appareil portable HPLC pour la détection et le dosage des cannabinoïdes.
- et d'autre part, la « *substitution* » de leurs cannabinoïdes auto-prescrits, par du CBD délivré au CSAPA, à des doses individuellement étudiées, et avec des produits calibrés, ainsi qu'à la proposition, pour ceux qui ne consommeraient pas d'eux-mêmes des substances cannabinoïdes, d'un *traitement d'accompagnement par du CBD thérapeutique prescrit et délivré au CSAPA, dans le cadre de leur prise en charge globale et pluridisciplinaire de leur addiction*.

---

<sup>153</sup> <https://clinicaltrials.gov/search/intervention=cannabidiol>

WHITE C.M. : A review of human studies assessing cannabidiol's (CBD) therapeutic actions and potential, *Journal of Clinical Pharmacology*, 2019, 59, (7), 923-934.

Doi : 10.1002/jcph.1387

Il existe des travaux « généraux » sur le cannabis dans les addictions (Cf annexe 3 : **Bibliographie Cannabis et addictions**), d'autres travaux évoquent un intérêt thérapeutique particulier de l'utilisation du CBD dans les addictions<sup>154</sup>, et une troisième catégorie concernent **l'intérêt plus spécifique du CBD dans différentes addictions**, en particulier *les addictions au cannabis*, dont les questions de dépendance, de sevrage, de craving, et les troubles induits par une consommation abusive de cannabis (cf Annexe 4), *les addictions à l'alcool* (cf Annexe 5), les addictions à la cocaïne (cf Annexe 6), *les addictions aux amphétamines* (cf Annexe 7), et *les addictions aux opiacés*, y compris les possibilité de diminution des doses d'opiacés en ajoutant du cannabis dans les traitements pour douleurs chroniques, et l'intérêt du cannabis dans la réduction de la « crise des opioïdes » (cf Annexe 8).

L'intérêt du cannabis dans *les addictions aux benzodiazépines et au tabac*<sup>155</sup>, même s'il n'y a que très peu de travaux scientifiques sur ces questions, est cliniquement évident.

Dans le champ des **addictions**, « *CBD has several therapeutic properties on its own that could indirectly be useful in the treatment of addiction disorders, such as its protective effects on stress vulnerability and neurotoxicity.* »<sup>156</sup> Dans cet excellent travail de l'équipe du Département de psychiatrie de l'Université de Montréal, de Mélissa Prud'Homme et al., basée sur l'analyse de 14 études (9 chez l'homme, 5 chez les animaux), les auteurs mettent en avant que sur ce nombre limité d'études précliniques, le CBD peut avoir des propriétés thérapeutiques sur les addictions aux opiacés, à la cocaïne et aux psychostimulants, et quelques data préliminaires semblent indiquer qu'il pourrait également être bénéfique dans les addictions au cannabis et au tabac chez l'homme.

L'équipe INSERM Psychiatrie/Addiction de l'Hôpital Fernand Vidal à Paris, service du Pr F. Bellivier, Florence Vorspan et al., en lien avec d'autres chercheurs de Bordeaux, viennent de faire paraître en février 2021 (dans le cadre de leur PHRC 2018 « *CBD et Alcool* ») un travail de

---

<sup>154</sup> NAVARRETE F., GARCIA-GUTIERREZ M.S., GASPARYAN A., AUSTRICH-OLIVARES A., MANZANARES J. : Role of Cannabidiol in the Therapeutic Intervention for Substance Use Disorders, *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12, Article 696010, 1-24.

Doi : 10.3389/fphar.2021.626010

SPANAGEL R. : Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction : from mechanisms to interventions, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2020, 22, (3), 241-250.

Doi : 10.31887/DCNS.2020.22.3/rspanagel

<sup>155</sup> MORGAN C.J., DAS R.K., JOYE A., CURRAN H.V., KAMBOJ S.K. : Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers : preliminary findings, *Addictive Behaviors*, 2013, 38, (9), 2433-2436.

Doi : 10.1016/j.addbeh.2013.03.011

HINDOCHA C., FREEMAN T.P., GRABSKI M., STROUD J.B., CRUDGINGTON H., DAVIES A.C. et al. : Cannabidiol reverses attentional bias to cigarette cues in a human experimental model of tobacco withdrawal, *Addiction*, 2018, 113, (9), 1-10.

Doi : 10.1111/add.14243

<sup>156</sup> PRUD'HOMME M., CATA R., JUTRAS-ASWAD D. : Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors : a systematic review of the evidence, *Substance Abuse : Research and Treatment*, 2015, 9, 33-38.

Doi : 10.4137/SART.S25081

synthèse sur les études cliniques « CBD et addictions » intitulé « *Clinical Trials of Cannabidiol for Substance Use Disorders : Outcome Measures, Surrogate Endpoints, and Biomarkers* ».<sup>157</sup>

Cette méta-analyse met en avant :

- 3 études de « bonne qualité » concernant la prise en charge du sevrage des addictions au cannabis avec une préparation de Nabiximols (Sativex®) ratio THC-CBD 1/1. Les résultats semblent satisfaisants en ce qui concerne le sevrage et le maintien de l'abstinence à 12 semaines :  
Il s'agit d'une étude (Trigo et al. 2016) conduite par le NIDA sur la réduction des symptômes de sevrage chez des usagers problématiques de cannabis (cannabis use disorder), par prescription de Nabiximols sur 5 jours,<sup>158</sup> et deux autres études réalisées par la même équipe australienne, à 2 années d'intervalle (Allsop et al. 2014<sup>159</sup>, et Lintzeris et al. 2019<sup>160</sup>) (cf plus loin).

Ils évoquent également d'autres études :

- Deux études contrôlées en cross-over sur les effets de la prescription d'une dose unique de THC/CBD versus CBD seul sur la motivation et l'anxiété.
- Une étude pour mesurer les paramètres physiologiques de l'anxiété, et de son « apaisement » par la prescription de cannabinoïdes (THC 5mg oral, THC 15 mg oral et THC/CBD « dose faible » (THC 5,4 mg + CBD 5 mg) ou « haute dose » (THC 16,2 mg + CBD 15 mg) en spray. Cette étude constate que l'adjonction de CBB ne préviens pas efficacement de la montée de l'anxiété produite par le THC dans les quelques heures qui suivent l'administration d'une association THC/CBD.

---

<sup>157</sup> MOREL A., DEREUX P., AZUAR J., QUESTEL F., BELLIVIER F., MRIE-CLAIRES C., FATSEAS M., VORSPAN F., BLOCH V. : Clinical Trials of Cannabidiol for Substance Use Disorders : Outcome Measures, Surrogate Endpoints, and Biomarkers, *Frontiers in Psychiatry*, 2021, 12, Article 565617.

Doi : 10.3389/fpsyg.2021.565617

<sup>158</sup> TRIGO J.M., LAGZDINS D., REHM J., SELBY P., GAMALEDIN I., FISCHER B., BARNES A.J., HUESTIS M.A., LE FOLL B. : Effects of fixed or self-titrated dosages of Sativex on cannabis withdrawal and cravings, *Drug and Alcohol Dependence*, 2016, 161, 298-306.

Doi : 10.1016/j.drugalcdep.2016.02.020

<sup>159</sup> ALLSOP D.J., COPELAND J., LINTZERIS N., DUNLOP A.J., MONTEBELLO M., SADLER C. et al. : Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal : a randomized clinical trial, *JAMA Psychiatry*, 2014, 71, 281-291.

Doi : 10.1001/jamapsychiatry.2013.3947

ALLSOP D.J., LINTZERIS N., COPELAND J., DUNLOP A., McGREGOR I.S. : Cannabinoid replacement therapy (CRT) : Nabiximols (Sativex) as a novel treatment for cannabis withdrawal, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 97, (6), 571-574.

Doi : 10.1002/cpt.109

<sup>160</sup> LINTZERIS N., BHARDWAJ A., MILLS L., DUNLOP A., COPELAND J., McGREGOR I., BRUNO R., GUGUSHEFF J., .... KEVIN R., ALLSOP D. : Agonist Replacement for Cannabis Dependence (ARCD) study group : Nabiximols for the Treatment of Cannabis Dependence : A Randomized Clinical Trial, *JAMA Internal Medicine*, 2019.

Doi : 10.1001/jamainternmed.2019.1993

- Une étude sur « l'antagonisation » des effets du THC par les Nabiximols (Karshner et al. 2011).<sup>161</sup>
- Une étude pilote sur la dépendance au tabac (Morgan et al. 2013).<sup>162</sup>
- Une étude sur le sevrage du tabac en « session expérimentale » accompagnée d'une prescription d'une dose de 800 mg de CBD, renouvelée à une semaine d'intervalle (Hindocha et al. 2018).<sup>163</sup>
- Une étude sur la réduction du craving et de l'anxiété par la prescription de cannabidiol chez des héroïnomanes<sup>164</sup> (Hurd et al. 2019).
- Une étude sur les effets combinés du CBD et du THC sur les symptômes psychotomimétiques et la mémoire (Morgan et al. 2018).<sup>165</sup>

Comme nous l'avons rappelé plus haut, la méta-analyse des danois Christian Larsen et Jorida Shahinas<sup>166</sup>, qui a collecté les doses utilisées de CBD, les schémas thérapeutiques, et les données d'efficacité et de sécurité, dans 22 essais cliniques publiés (+ 3 « *observational design* »), met en avant des résultats thérapeutiques dans l'anxiété sociale, les troubles psychotiques et les « substances use disorders », à des doses très variables, mais avec très peu d'effets indésirables :

*« From the controlled trials, we identified anxiolytic effects with acute CBD administration, and therapeutic effects for social anxiety disorder, psychotic disorder and substance use disorders. In general, studies were heterogeneous and showed substantial risks of bias. Although*

<sup>161</sup> KARSHNER E.L., DARWIN W.D., McMAHON R.P., LIU F., WRIGHT S., GOODWIN R.S. et al. : Subjective and physiological effects after controlled Sativex and oral THC administration, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2011, 89, 400-407.

Doi : 10.1038/clpt.2010.318

<sup>162</sup> MORGAN C.J., DAS R.K., JOYE A., CURRAN H.V., KAMBOJ S.K. : Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers : preliminary findings, *Addictive Behaviors*, 2013, 38, (9), 2433-2436.

Doi : 10.1016/j.addbeh.2013.03.011

<sup>163</sup> HINDOCHA C., FREEMAN T.P., GRABSKI M., STROUD J.B., CRUDGINGTON H., DAVIES A.C. et al. : Cannabidiol reverses attentional bias to cigarette cues in a human experimental model of tobacco withdrawal, *Addiction*, 2018, 113, 1696-1705.

Doi : 10.1111/add.14243

HINDOCHA C., FREEMAN T.P., GRABSKI M., CRUDGINGTON H., DAVIES A.C., STROUD J.B. et al. : The effects of cannabidiol on impulsivity and memory during abstinence in cigarette dependent smokers, *Science Reports*, 2018, 8, 7568.

Doi : 10.1038/s41598-018-25846-2

<sup>164</sup> HURD Y.L., SPRIGGS S., ALISHAYEV J., WINKEL G., GURGOV K., KUDRICH C., OPRESCU A.M., SALSITZ E. : Cannabidiol for the Reduction of Clue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals with Heroin Use Disorder : A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial, *AJP in Advance*, 2019, 1-12.

Doi : 10.1176/appi.ajp.2019.18101191

<sup>165</sup> MORGAN C.J.A., FREEMAN T.P., HINDOCHA C., SCHAFER G., GARDNER C., CURRAN H.V.: Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function, *Translational Psychiatry*, 2018, 8, 181

Doi: 10.1038/s41398-018-0191-x

<sup>166</sup> LARSEN C., SAHINAS J. : Dosages, efficacy and safety of cannabidiol administration in adults : a systematic review of human trials, *Journal of Clinical Medicine Research*, 2020, 12, (3), 129-141.

Doi : 10.14740/jocmr4090

*promising results have been identified, considerable variation in dosage schemes and route of administration were employed across studies.*

*There was evidence to support single dose positive effect on social anxiety disorder, short medium-term effects on symptomatic improvement in schizophrenia and lack of effect in the short mediumterm on cognitive functioning in psychotic disorders. Overall, the administration was well tolerated with mild side effects ».*

Un autre travail récent<sup>167</sup> étudie également les principaux résultats des études précliniques et cliniques publiées concernant les effets inhibant les mécanismes addictogènes, et renforçant le « phénomène de récompense » dans les abus de drogues : il s'agit d'un travail franco-iranien, impliquant l'équipe marseillaise d'Olivier Manzoni, qui reprend, entre autres, les principales hypothèses neurophysiologiques évoquées par Ewa Galaj et al.<sup>168</sup>, de Baltimore, à partir de modèles animaux, pour expliquer les effets « anti-addictifs » du CBD :

- Le CBD est un modulateur allosterique négatif des récepteurs aux cannabinoïdes de type 1 (CB1) et de type 2 (CB2). Or un rôle des CB1 dans les « substances abuse disorders » est plausible.
- Le CBD interfère avec les canaux TRPV1, qui sont impliqués dans les « reward-seeking mechanisms » de l'addiction (et des émotions, au niveau du thalamus, de l'hypothalamus des ganglions de la base, du locus coeruleus, et du cortex cérébral), et qui jouent un rôle essentiel dans les phénomènes d'activité neuronale et de neuroplasticité)
- Le CBD a également montré qu'il facilitait la neurotransmission médiaée par les récepteurs 5-HT1A. La transmission sérotoninergique est impliquée de manière importante dans les phénomènes d'addiction aux amphétamines, à la cocaïne, et à la morphine
- Le CBD montre également une activité sur les récepteurs D2R (2 dopamine receptor), les récepteurs D1R (1 dopamine receptor), les récepteurs mu et delta-opioid, le  $\gamma$ -aminobutyric acide (GABA) type A receptor, les glycine  $\alpha$ 3 receptors (GlyR)...
- Le CBD exerce également une activité sur le PPAR- $\gamma$  connu d'abord pour sa participation dans les phénomènes inflammatoires, mais qui semble également jouer un rôle dans les phénomènes d'addiction au travers de la zone cérébrale « related-addiction » VTA...

---

<sup>167</sup> KARIMI-HAGHIGHI S., RAZAVI Y., IEZZI D., SCHEYER A.F., MANZONI O., HAGHPARAST A. : Cannabidiol and substance use disorder : Dream or reality, *Neuropharmacology*, 2022, 207, 108948.

Doi : 10.1016/j.neuropharm.2022.108948

<sup>168</sup> GALAJ E., BI G.H., YANG H.J., XI Z.X. : Cannabidiol attenuates the rewarding effects of cocaine in rats by CB2, 5-HT<sub>1A</sub> and TRPV1 receptor mechanisms, *Neuropharmacology*, 2020, 167, 107740.

Doi : 10.1016/j.neuropharm.2019.107740

GALAJ E., XI Z.X. : Possible Receptor Mechanisms Underlying Cannabidiol Effects on Addictive-like Behaviors in Experimental Animals, *International Journal of Molecular Science*, 2021, 22, 134, 1-14.

Doi : 10.3390/ijms22010134

## Addiction au Cannabis<sup>169</sup>

L'intérêt du CBD est double :

- d'une part il antagonise les effets du THC<sup>170</sup>, donc il est utile dans le processus de sevrage<sup>171</sup>, et intéressant vis-à-vis des effets « psychotisants » du cannabis fortement dosé en THC<sup>172</sup>,

---

<sup>169</sup> CLEIREC G., POLOMENI P. : Le Cannabidiol, l'autre cannabinoïde présent dans le cannabis : une piste thérapeutique prometteuse ?, *Revue SWAPS*, 2019, n°90, "Du Cannabis Thérapeutique à la Régulation".  
<http://vih.org/20190520/cannabidiol-lautre-canabinoide-present-cannabis-piste-therapeutique-prometteuse/141891>

GARCIA-GUTIERREZ M.S., NAVARRETE F., VIUDEZ-MARTINEZ A., GASPARYAN A., CAPARROS E., MANZANARES J. : Cannabidiol and Cannabis Use Disorder, Chapter in book "*Cannabis Use Disorders*", 2018, 31-42.

Doi : 10.1007/978-3-319-90365-1\_5

SOLOWIJ N., BROYD S.J., BEALE C., PRICK J.A., GREENWOOD L.M., van HELL H., SUO C., GALETTIS P., PAI N., FU S., CROFT R.J., MARTIN J.H., YÜCEL M. : Therapeutic Effects of Prolonged Cannabidiol Treatment on Psychological symptoms and Cognitive Function in Regular Cannabis Users : A Pragmatic Open-Label Clinical trial, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2018, 3, (1), 21-34.

Doi : 10.1089/can.2017.0043

<sup>170</sup> BHATTACHARYYA S., MORRISON P.D., FUSAR-POLI P., MARTIN-SANTOS R., BORGWARDT S., WINTON-BROWN T., NOSARTI C., O'CARROLL C.M., SEAL M., ALLEN P., MEHTA M.A., STONE J.M., TUNSTALL N., GIAMPIETRO V., KAPUR S., MURRAY R.M., ZUARDI A.W., CRIPPA J.A., ATAKAN Z., McGUIRE P.K.: Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology, *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35, (3), 764-774.

Doi: 10.1038/npp.2009.1845.

COLLIZI M., BHATTACHARYYA S.: Does Cannabis Composition Matter? Differential Effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Cognition, *Current Addiction Reports*, 2017, 4, (2), 62-74  
Doi: 10.1007/s40429-017-0142-28.

COLLIZI M., McGUIRE P., GIAMPIETRO V., WILLIAMS S., BRAMMER M., BHATTACHARYYA S.: Modulation of acute effects of delta-9-tetrahydro-cannabinol on psychotomimetic effects, cognition and brain function by previous cannabis exposure, *European Neuropsychopharmacology*, 2018, 28, (7), 850-862.

Doi : 10.1016/j.euroneuro.2018.04.003

BOGGS D.L., NGUYEN J.D., MORGENSEN D., TAFFE M.A., RANGANATHAN M.: Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ9-Tetrahydrocannabinol, *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43, 142-154.

Doi : 10.1038/npp.2017.209

<sup>171</sup> Cf Bibliographie « CBD et sevrage du cannabis », Annexe 3, page 41.

POKORSKI I., CLEMENT N., PHUNG N., WELTMANM., FU S., COPELAND J. : Cannabidiol in the management of in-patient cannabis withdrawal : clinical case series, *Future Neurology*, 2017, 12, (3), 133-140.

Doi : 10.2217/fnl-2016-0035

<sup>172</sup> SCHUBART C.D., SOMMER I.E.C., Van GASTEL W.A., GOETGEBUER R.L., KAHN R.S., BOKS M.P.M.: Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences, *Schizophrenia Research*, 2011, 130, (1-3), 216-221.

NIESINK R.J.M., van LAAR M.W.: Does cannabidiol protect against adverse psychological effects of THC ?, *Frontiers in Psychiatry*, 2013, 4, 130.

Doi : 10.3389/fpsyg.2013.00130

SOLOWIJ N., BROYD S.J., BEALE C., PRICK J.A., GREENWOOD L.M., Van HELL H. et al. : Therapeutic effects of prolonged cannabidiol treatment on psychological symptoms and cognitive function in regular cannabis users : a pragmatic open-label clinical trial, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2018, 3, (1), 21-34.

Doi : 10.1089/can.2017.0043

RAHN B.: Using CBD to Tame a Cannabis High? Small Doses May Have the Opposite Effect, *Science & Tech*, 2019, February 28.

<https://www.leafly.com/news/science-tech/how-cbd-dose-affects-cannabis-effects/print/>

- et d'autre part, il produit un effet anxiolytique et antidépresseur, pour compenser à la fois :
  - o la problématique « sous-jacente » à l'addiction (comme un traitement pharmacologique « classique », anxiolytique + antidépresseur),
  - o et la problématique anxi-dépressive « induite » par le sevrage.<sup>173</sup>

Le CBD, **substance neuroprotectrice**, qui agit en particulier en favorisant des mécanismes de neurogénèse, pourrait également être protecteur vis-à-vis des troubles neurophysiologiques induits par de fortes consommations de cannabis.<sup>174</sup>

Les interactions entre le THC et le CBD constituent un champ de recherche à part entière vis-à-vis des mécanismes complexes régissant le système endocannabinoïdes.<sup>175</sup>

Le CBD semble donc cliniquement « diminuer » la dimension « addictive » du THC<sup>176</sup>, même s'il ne peut à lui seul se substituer au cannabis. Il est également indiqué dans le sevrage de l'addiction au cannabis,<sup>177</sup> même si de nombreuses études envisagent plutôt des associations CBD/THC dans cette situation clinique.

Dans ces 2 cas, c'est une association THC/CBD qui paraît le plus efficace, et en particulier les Nabiximols (Sativex®).<sup>178</sup>

<sup>173</sup> GARCIA-GUTIERREZ M.S., NAVARRETE F., VIUDEZ-MARTINEZ A., GASPARYAN A., CAPARROS E., MANZANARES J. : Cannabidiol and Cannabis Use Disorder, Chapter in book "Cannabis Use Disorders", 2018, 31-42.

Doi : 10.1007/978-3-319-90365-1\_5

<sup>174</sup> DEMIRAKCA T., SARTORIUS A., ENDE G. et al. : Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: possible protective effects of cannabidiol, *Drug & Alcohol Dependence*, 2011, 114, (2-3), 242-245. ENGLUND A., MORRISON P.D., NOTTAGE J., HAQUE D., KANE F., BONACCORSO S., STONE J.M., REICHENBERG A., BRENNER R., HOLT D., FEILDING A., WALKER L., MURRAY R.M., KAPUR S.: Cannabidiol inhibits THC-elicted paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment, *Journal of Psychopharmacology*, 2013, 27, (1), 19-27.

Doi: 10.1177/0269881112460109

HUDSON R., RENARD J., NORRIS C., RUSHLOW W.J., LAVIOLETTE S.R.: Cannabidiol Counteracts the Psychotropic Side-Effects of δ-9-Tetrahydro-cannabinol in the Ventral Hippocampus through Bidirectional Control of ERK1-2 Phosphorylation, *Journal of Neuroscience*, 2019, 39, (44), 8762-8777.

Doi : 10.1523/JNEUROSCI.0708-19.2019

<sup>175</sup> Cf Annexe 9 : Bibliographie « Interaction et antagonisme THC – CBD, Dr Christian Sueur, GRECC, 2020.

<sup>176</sup> SHANNON S., OPILA-LEHMAN J. : Cannabidiol oil for decreasing addictive use of marijuana : a case report, *Integrative Medicine* (Encinitas), 2015, 14, 31.

<sup>177</sup> CRIPPA J.A., HALLACK J.E., MACHADO-de-SOUZA J.P. et al. : Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome : a case report, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2013, 38, 162-164.

<sup>178</sup> ALLSOP D.J., LINTZERIS N., COPELAND J., DUNLOP A., McGREGOR I.S. : Cannabinoid replacement therapy (CRT) : Nabiximols (Sativex®) as a novel treatment for cannabis withdrawal, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 97, (6), 571-574.

Doi : 10.1002/cpt.109

LINTZERIS N., BHARDWAJ A., MILLS L., DUNLOP A., COPELAND J., McGREGOR I., BRUNO R., GUGUSHEFF J., .... KEVIN R., ALLSOP D. : Agonist Replacement for Cannabis Dependence (ARCD) study group : Nabiximols for the Treatment of Cannabis Dependence : A Randomized Clinical Trial, *JAMA Internal Medicine*, 2019.

Doi : 10.1001/jamainternmed.2019.1993

TRIGO J.M., SOLIMAN A., QUILTY L.C., FISCHER B., REHM J., SELBY P., BARNES A.J., HUESTIS M.A., GEORGE T.P., STREINER D.L., STAIOS G., Le FOLL B. : Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive

D'une manière générale, dans le cadre de l'utilisation à des fins thérapeutiques des cannabinoïdes, c'est le ratio THC/CBD qui constitue le facteur d'efficacité principal.<sup>179</sup>

- 2 Essais cliniques utilisent le Sativex, soit une association THC/CBD :
  - *ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01747850 : « Sativex and Behavioral-relapse Prevention Strategy in Cannabis Dependence”*

Étude proposée par le NIDA<sup>180</sup> (USA), dirigée par Bernard Le Foll, en 2017. Il s'agit d'une étude randomisée, avec 45 participants, qui consiste à prescrire du CBD (Sativex spray ou placebo spray), accompagnée par une psychothérapie TCC, durant 12 jours.<sup>181</sup>

Résultats : les résultats positifs de cette étude clinique randomisée ont été publiés en 2018<sup>182</sup> : « *Nabiximols in combination with MET/CBT was well tolerated and allowed for reduction of cannabis use. Future clinical trials should explore the potential of high doses of nabiximols for cannabis dependence* ».

---

behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence : a pilot randomized clinical trial, *PLOS One*, January 31, 2018.

Doi : 10.1371/journal.pone.0190768

<sup>179</sup> PERTWEE R.G.: Cannabinoid pharmacology : The first 66 years, *British Journal of Pharmacology*, 2006, 147, S163–S171.

RUSSO E., GUY G.W.: A tale of two cannabinoids: the therapeutic rational for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol, *Medical Hypotheses*, 2006, 66, 2, 234-246.

RUSSO E.B.: Taming THC : potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, *British Journal of Pharmacology*, 2011, 163, 7, 1344–1364.

Doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x

ZEYL V., SAWYER K., WIGHTMAN R.S. : What Do You Know About Maryjane ? A Systematic Review of the Current Data on the THC/CBD Ratio, *Substance Use and Misuse*, 2020, 1-5.

Doi : 10.1080/10826084.2020.1731547

BOGGS D.L., NGUYEN J.D., MORGENSEN D., TAFFE M.A., RANGANATHAN M. : Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ9-Tetrahydrocannabinol, *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43, 142-154.

Doi : 10.1038/npp.2017.209

<https://www.grecc.org/publications/bibliographies/bibliographie-interactions-et-antagonisme-thc-cbd-docteur-christian-sueur-grecc-novembre-2019/>

<sup>180</sup> NIDA : National Institute on Drug Abuse.

<sup>181</sup> TRIGO J.M., SOLIMAN A., STAIOS G., QUILTY L., FISCHER B., GEORGE T.P., REHM J., SELBY P., BARNES A.J., HUESTIS M.A., Le FOLL B. : Sativex Associated with Behavioral-Relapse Prevention Strategy as Treatment for Cannabis Dependence : A Case Series, *Journal of Addiction Medicine*, 2016, 10, (4), 274-279.

Doi : 10.1097/ADM.0000000000000229

TRIGO J.M., LAGZDINS D., REHM J., SELBY P., GAMALEDIN I., FISCHER B., BARNES A.J., HUESTIS M.A., Le FOLL B. : Effects of fixed or self-titrated dosages of Sativex on cannabis withdrawal and cravings, *Drug and Alcohol Dependence*, 2016, 161, 298-306.

Doi : 10.1016/j.drugalcdep.2016.02.020

<sup>182</sup> TRIGO J.M., SOLIMAN A., QUILTY L.C., FISHER B., REHM J., SELBY P., BARNES A.J., HUESTIS M.A., GEORGE T.P., STREINER D.L., STAIOS G., Le FOLL B. : Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence : a pilot randomized clinical trial, *PLoS One*, 2018, 13e0190768.

Doi : 10.1371/journal.pone.0190768

- *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT02083874 : « ***Cannabidiol (CBD) for the Management of Cannabis Withdrawal : A Phase II Proof of Concept Study***”

Étude débutée en 2014, à l’Université de Nouvelle-Galles du Sud (Australie), sous la direction de Jan Copeland. Une dose de 300 mg de CBD (capsules) est administrée le premier jour, deux doses les jours 2 à 5, et une dose le 6<sup>e</sup> jour.

*Résultats*<sup>183</sup> : les patients ayant reçu des Nabiximols ont utilisé également du cannabis illicite pour 41,7 %, alors que pour le groupe placebo, la consommation est supérieure (63,1 %).

Une deuxième étude a été réalisée par la suite, concernant 128 participants, durant 12 semaines pour expérimenter les effets positifs de l’association THC/CBD (Nabiximols – Sativex®, spray 86 ,4 mg THC et 80 mg CBD, jusqu’à 32 inhalations par jour).

Les résultats sont parus en 2019<sup>184</sup> : « *This study demonstrates that cannabinoid agonist treatment, in this case using nabiximols, in combination with psychosocial interventions is a safe approach for reducing cannabis use among individuals with cannabis dependence who are seeking treatment*”.

- 4 Essais cliniques utilisent, eux, exclusivement du CBD, sans agoniste THC :
  - *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT01844687 : “***Laboratory Study of Cannabidiol on the Effects of Smoked marijuana***”

Étude réalisée entre 2017 et 2019 par le NIDA (USA)

*Résultats* : ?

- *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT02044809<sup>185</sup> : « ***Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder : a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomized, adaptative Bayesian trial***”

Étude randomisée, réalisée au University College of London (UK).

*Résultats* : Pour les deux groupes de participants, (à des doses de 400 mg et de 800 mg), les traitements ont été tout à fait « sûrs », et ont permis de réduire significativement l’usage de cannabis, par rapport au placebo.

<sup>183</sup> ALLSOP D.J., LINTZERIS N., COPELAND J., DUNLOP A., McGREGOR I.S. : Cannabinoid replacement therapy (CRT) : Nabiximols (Sativex) as a novel treatment for cannabis withdrawal, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 97, (6), 571-574.

Doi : 10.1002/cpt.109

ALLSOP D.J., COPELAND J., LINTZERIS N. et al. : Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal : a randomized clinical trial, *JAMA Psychiatry*, 2014, 71, (3), 281-291.

Doi : 10.1001/jamapsychiatry.2013.3947

LINTZERIS N., BHARDWAJ A., MILLS L., DUNLOP A., COPELAND J., McGREGOR I., BRUNO R., GUGUSHEFF J., .... KEVIN R., ALLSOP D. : Agonist Replacement for Cannabis Dependence (ARCD) study group : Nabiximols for the Treatment of Cannabis Dependence : A Randomized Clinical Trial, *JAMA Internal Medicine*, 2019.

Doi : 10.1001/jamainternmed.2019.1993

<sup>184</sup> LINTZERIS N., BHARDWAJ A., MILLS L., DUNLOP A., COPELAND J., McGREGOR I., BRUNO R., GUGUSHEFF J., .... KEVIN R., ALLSOP D. : Agonist Replacement for Cannabis Dependence (ARCD) study group : Nabiximols for the Treatment of Cannabis Dependence : A Randomized Clinical Trial, *JAMA Internal Medicine*, 2019.

Doi : 10.1001/jamainternmed.2019.1993

<sup>185</sup> FREEMAN T.P., HINDOCHA C., BAIO G., SHABAN NDC, THOMAS E.M., ASTBURY D. .... CURRAN H.V. : Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder : a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomized, adaptative Bayesian trial, *Lancet Psychiatry*, 2020, 7, (10), 865-874.

Doi : 10.1016/S2215-0366(20)30290-X

- *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT02777502 : « **Effects of Cannabidiol on Marijuana-seeking in Humans**”

Étude débutée en 2016, à la Wayne State University (Michigan, USA), Sous la direction de Leslie Lundahl ; il est proposé aux participants de consommer du CBD fumé afin de réduire « l’envie de cannabis » (marijuana-seeking) sur une durée de 8 jours (comparaison avec de la marijuana « placebo », sans CBD ni THC.

*Résultats :*

- *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT03102918 : « **Cannabidiol Pharmacotherapy for Adults With Cannabis Use Disorder (CBD)**”

Étude randomisée, menée au McLean Hospital (Massachusetts, USA), dirigée par Kevin P. Hill, entre 2017 et 2019, avec de l’Epidiolex® contre placebo, à des doses jusqu’à 800 mg par jour, durant 6 semaines.

*Résultats :*

L’équipe de Kevin P. Hill avait mené quelques années plus tôt une étude similaire, mais avec du Nabilone®.<sup>186</sup>

Une autre étude clinique, réalisée en Australie par Nadia Solowij et al., a été publiée en 2018<sup>187</sup> avec la conclusion suivante : « *Prolonged CBD treatment appears to have promising therapeutic effects for improving psychological symptoms and cognition in regular cannabis users. Our findings require replication given the lack of a placebo control in this pragmatic trial, but suggest that CBD may be a useful adjunct treatment for cannabis dependence.*”

On trouve dans la littérature d’autres articles faisant référence à des « *case reports* » positifs : par exemple, la publication de J.A. Crippa et al., en 2013<sup>188</sup>, celle S. Shannon et al., 2015<sup>189</sup>, et celle de I. Pokorski et al. en 2017<sup>190</sup>.

---

<sup>186</sup> HILL K.P., PALASTRO M.D., GRUBER S.A., FITZMAURICE G.M., GREENFIELD S.F., LUKAS S.E., WEISS R.D. : Nabilone pharmacotherapy for cannabis dependence : A randomized, controlled pilot study, *The American Journal on Addiction*, 2017, 26, (8), 795-801.

Doi : 10.1111/ajad.12622

<sup>187</sup> SOLOWIJ N., BROYD S.J., BEALE C., PRICK J.A., GREENWOOD L.M., van HELL H., SUO C., GALETTIS P., PAI N., FU S., CROFT R.J., MARTIN J.H., YÜCEL M. : Therapeutic Effects of Prolonged Cannabidiol Treatment on Psychological symptoms and Cognitive Function in Regular Cannabis Users : A Pragmatic Open-Label Clinical trial, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2018, 3, (1), 21-34.

Doi : 10.1089/can.2017.0043

CHYE Y., CHRISTENSEN E., SOLOWIJ N., YÜCEL M. : The Endocannabinoid System and Cannabidiol’s Promise for the Treatment of Substance Use Disorder, *Frontiers in Psychiatry*, 2019, Vol 10, Article 63.

Doi : 10.3389/fpsyg.2019.00063

<sup>188</sup> CRIPPA J.A., HALLACK J.E., MACHADO-de-SOUZA J.P. et al. : Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome : a case report, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2013, 38, 162-164.

<sup>189</sup> SHANNON S., OPILA-LEHMAN J. : Cannabidiol oil for decreasing addictive use of marijuana : a case report, *Integrative Medicine* (Encinitas), 2015, 14, 31.

et : SHANNON S., OPILA-LEHMAN J. : Cannabidiol oil for decreasing addictive use of marijuana : a case report, *Alternative Therapies in Health & Medicine*, 2019, 25, (S2), 40-43.

<sup>190</sup> POKORSKI I., CLEMENT N., PHUNG N., WELTMAN M., FU S., COPELAND J. : Cannabidiol in the management of in-patient cannabis withdrawal : clinical case series, *Future Neurology*, 2017, 12, (3), 133-140.

Doi : 10.2217/fnl-2016-0035

Cf Annexe 4 : **Bibliographie dépendance au cannabis et sevrage**

## Addiction à l'Alcool

« Dans les modèles animaux d'alcoolo-dépendance, l'administration de CBD permet de diminuer la consommation d'alcool et de réduire les niveaux d'anxiété. Par ailleurs, le CBD permet de diminuer les processus d'atteinte hépatique liée à l'alcool et pourrait également limiter, par ses propriétés de neuro-protection, les atteintes cérébrales et cognitives de l'alcool, chez les sujets atteints d'alcoolo-dépendance. »<sup>191</sup>

Plusieurs travaux mettent en évidence l'effet neuroprotecteur des cannabinoïdes dans le *binge drinking*, particulièrement chez les adolescents.<sup>192</sup>

Actuellement, c'est surtout vis-à-vis du « traitement de l'anxiété », que le CBD est envisagé comme thérapeutique dans le cadre des alcoolo-dépendances et des intoxications compulsives.<sup>193</sup>

Plusieurs Essais cliniques concernant « CBD et Alcool » ont débuté ces dernières années :

- *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT03904849 : « **Cannabidiol for Alcohol Use Disorder**”

Réalisé par l'Université de Médecine de Caroline du Sud (USA) en 2019, cet essai propose de prescrire du cannabidiol liquide (Epidiolex®) à la dose de 600 mg/jour pendant 8 jours. Il s'agit d'une étude de tolérance chez des patients qui consomment de l'alcool de façon abusive, mais qui ne sont pas en soin pour alcoolo-dépendance.

Résultats :

- *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT03252756 « **Effects of Cannabidiol in Alcohol Use Disorder**”

Réalisée entre 2017 et 2021 par le National Institutes of Health (NIH) aux USA (Lindsay Rosenthal et Michael Bogenschutz, à New York University Langone Health), il s'agit d'une étude en double-aveugle (CBD contre placebo), randomisée « proof-of-concept », sur 40 personnes avec des troubles alcooliques sévères. Les sujets ont reçu 600 mg de CBD/day pendant 4 semaines, puis 1200 mg/day pour 4 semaines supplémentaires.

<sup>191</sup> De TERNAY J., NAASILA M., NOURREDINE M., LOUVET A., BAILLY F., SESCOUSSE G., MAURAGE P., COTTENCIN O., CARRIERI P.M., ROLLAND B. : Therapeutic Prospects of Cannabidiol for Alcohol Use Disorder and Alcohol-Related Damages on the Liver and the Brain, *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10, 627.

<sup>192</sup> HAMELINK C., HAMPSON A., WINK D.A., EIDEN L.E., ESKAY R.L. : Comparison of cannabidiol, antioxydants, and diuretics in reversing binge ethanol-induced neurotoxicity, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2005, 314, (2), 780-788.

LIPUT D.J., HAMMEL D.C., STINCHCOMB A.L., NIXON K. : Transdermal Delivery of Cannabidiol Attenuates Binge Alcohol-Induced Neurodegeneration in a rodent Model of an Alcohol Use Disorder, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2013, 111, 120-127.

Doi : 10.1016/j.pbb.2013.08.013

<sup>193</sup> De TERNAY J., NAASILA M., NOURREDINE M., LOUVET A., BAILLY F., SESCOUSSE G., MAURAGE P., COTTENCIN O., CARRIERI P.M., ROLLAND B. : Therapeutic Prospects of Cannabidiol for Alcohol Use Disorder and Alcohol-Related Damages on the Liver and the Brain, *Frontiers in Pharmacology*, 2019, Vol 10, Article 627.

Doi : 10.3389/fphar.2019.00627

Résultats : ?

- ClinicalTrials.gov Identifier : NCT03248167 “**Cannabidiol as a Treatment for Alcohol Use Disorder Comorbid with Post-Traumatic Stress Disorder**”

Cette étude a également été réalisée entre 2017 et 2020, par le National Institutes of Health (NIH) aux USA (Michael Bogenschutz, à New York University Langone Health),

*“In this first-of-its-kind double-blind, randomized, proof-of-concept study, our researchers are comparing alcohol use and PTSD symptoms in 30 participants taking cannabidiol 600 mg/day for 6 weeks with those in 18 subjects taking placebo. Researchers are also assessing the safety of cannabidiol. (...) Overall, we predict that, as compared with placebo, cannabidiol can result in greater reduction in subjective traumatic stress- and alcohol cue-induced craving and accompanying physiological stress response”*

- ClinicalTrials.gov Identifier : NCT : “**Effets de la consommation de cannabis sur la consommation d'alcool dans un échantillon de gros buveurs engagés dans un traitement**”

Étude réalisée à l’Université du Colorado (Boulder) entre 2016 et 2020. Les résultats ont été publiés dans la revue *Addiction*<sup>194</sup> : il s’agit d’une étude sur 96 personnes qui consommaient du cannabis et qui étaient également en soin dans un programme de traitement pour l’alcoolisme. Les chercheurs ont pu montrer que lorsque les personnes interrogées consommaient du cannabis, elles consommaient moins d’alcool (environ 29 % en moins). La tendance était présente, que la personne soit un consommateur léger de cannabis ou un gros consommateur.<sup>195</sup>

Dans l’article de Melissa Prud’Homme et al. (Université de Montréal, Département de Psychiatrie), on peut lire : “*Only the impact of CBD on the intoxication phase of alcohol addiction was extracted from the review of literature. Consroe et al.<sup>196</sup> assessed the effects of CBD on acute consumption of alcohol in 10 healthy volunteers in a randomized, double-blind, crossover study, by testing subjective responding after administration of alcohol (1 g/kg) and CBD (200 mg) alone or in combination.<sup>34</sup> They found that there was no difference in feelings of being “drunk”, “drugged”, or “bad” in alcohol-alone and alcohol plus CBD groups. »*

En France, il est intéressant de noter que les deux seuls Programmes Hospitaliers de Recherche Cliniques (PHRC) nationaux « retenus » en 2018, en rapport avec le cannabis médical, concernent « *CBD et alcool* ». (Cependant ces deux études n’ont toujours pas débuté, semble-t-il) :

---

<sup>194</sup> KAROLY H.C., ROSS J.M., PRINC M.A., ZABELSKI A.E., HUTCHINSON K.E. : Effects of cannabis use on alcohol consumption in a sample of treatment-engaged heavy drinkers in Colorado, *Addiction*, 2021.

Doi : 10.1111/add.15407

<sup>195</sup> <https://www.researchgate.net/publication/344179320> Investigating alcohol and cannabis co-use patterns in a sample of treatment-engaged heavy drinkers  
<https://norml.org/news/2021/01/21/study-cannabis-use-associated-with-reduced-alcohol-intake-among-treatment-seeking-drinkers/>

<sup>196</sup> CONSROE P., CARLINI E.A., ZWICKER A.P., LACERDA L.A. : Interaction of cannabidiol and alcohol in humans, *Psychopharmacology*, 1979, 66, (1), 45-50.

- Le premier essai fut présenté par l'Unité INSERM d'addictologie de l'Hôpital Fernand Widal (AP-HP Paris) ; Investigateur principal Dr Florence VORSPAN.
- Le deuxième essai retenu au PHRC 2018 est celui qui associe le service d'addictologie du CH Le Vinatier (Lyon – Bron), les Hospices Civils de Lyon (service d'hépatologie) et le CHU de Lille ; Investigateur principal : Dr Benjamin ROLLAND.  
Il consiste en une importante étude nationale qui fait l'objet d'un financement par le Ministère de la Santé. Cette étude, baptisée CARAMEL (*Cannabidiol for Reducing the Use of Alcohol and Modifying the Effects of Alcohol on the Liver and the Brain*)<sup>197</sup> sera menée en parallèle à Lille et à Lyon, et elle devrait commencer courant 2020.  
Fin 2021, cette équipe se heurtait toujours à un obstacle douanier quant à l'importation du « CBD médical », fourni par la société israélienne Panaxia, pour mener à bien cette essai clinique...

Le cannabis est cliniquement un produit qui aide de nombreuses personnes « addicts » à l'alcool à « s'éloigner » de leur dépendance, ou à diminuer clairement les doses ingérées ; avant d'être une substance permettant de « traiter » l'addiction à l'alcool, c'est clairement un produit favorisant la « *réduction des risques* » et des dommages liés à l'alcool.<sup>198</sup>

Cf Annexe 5 : ***Bibliographie Cannabis et addictions à l'alcool***

---

<sup>197</sup> ROLLAND B., CHAPUY M., CARRIERI P. : Le cannabidiol, un agent thérapeutique prometteur ? *SWAPS*, 2019, (92-93), 5-6.

<sup>198</sup> LAU N., SALES P., AVERILL S., MURPHY F., SATO S.O., MURPHY S. : A safer alternative : Cannabis substitution as harm reduction, *Drug and Alcohol Review*, 2015, 34, (6), 654-659.

Doi : 10.1111/dar.12275

MIKURYA T.H. : Cannabis as a Substitute for Alcohol : A harm-Reduction Approach, *Journal of Cannabis Therapeutics*, 2004, vol 4, 79-93.

Doi : 10.1300/J175v04n01\_04

## Addiction à la Cocaïne

Des travaux de recherche neurophysiologiques et cliniques semblent indiquer un intérêt du CBD dans les addictions à la cocaïne<sup>199</sup>, et plus largement, aux psychostimulants (cocaïne et methamphetamine).<sup>200</sup>

Une étude clinique a débuté en 2015 au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal : « *Cannabidiol and Cocaine Craving /Dependence (CBD)* », Trial n° NCT02559167.<sup>201</sup> Il s'agit d'un essai clinique en double aveugle, randomisé, et contrôlé, qui a pour objet de comparer chez 110 patients addicts à la cocaïne, l'effet du CBD sur le craving et le sevrage, à des doses de 400 mg ou 800mg contre placebo, sur une durée de 92 jours.

Mais lors de la publication des résultats de cette étude<sup>202</sup>, les résultats sont très décevants : « *Dans notre étude, l'utilisation du CBD n'était pas plus efficace qu'un placebo pour traiter le trouble de la consommation de cocaïne, a déclaré Violaine Mongeau-Pérusse, première auteure de l'étude et doctorante au laboratoire du Dr Jutras-Aswad. Bien qu'il soit sûr et ne produise que des effets secondaires légers, le CBD ne réduit ni l'envie de consommer de la cocaïne ni le risque de rechute après une désintoxication* ».<sup>203</sup>

---

<sup>199</sup> RODRIGUES L.A., CAROBA M.E.S., TABA F.K., FILEV R., GALLASSI A.D. : Evaluation of the potential use of cannabidiol in the treatment of cocaine use disorder : A systematic review, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2020, 196, 172982,

Doi : 10.1016/j.pbb.2020.172982

LUJAN M.A., CANTACORPS L., VALVERDE O. : The Pharmacological reduction of hippocampal neurogenesis attenuates the protective effects of cannabidiol on cocaine voluntary intake, *Addiction Biology*, 2019, e12778.

Doi : 10.1111/adb.12778

MAHMUD A., GALLANTS S., SEDKI F., D'CUNHA T., SHALEV U. : Effects of an acute cannabidiol treatment on cocaine self-administration and cue-induced cocaine seeking in male rats, *Journal of Psychopharmacology*, 2017, 31, (1), 96-104.

Doi : 10.1177/0269881116667706

MCREYNOLDS J.R. et al. : CB1 receptor antagonism blocks stress-potentiated reinstatement of cocaine seeking in rats, *Psychopharmacology (Berlin)*, 2015 Oct 12.

GASPARYAN A., NAVARRETE F., RODRIGUEZ-ARIAS M., MINARRO J., MANZANARES J. : Cannabidiol Modulates Behavioural and Gene expression Alterations Induced by Spontaneous Cocaine Withdrawal, *Neurotherapeutics*, 2021, 18, 615-623.

Doi : 10.1007/s13311-020-00976-6

<sup>200</sup> CALPE-LÓPEZ C., GARCIA-PARDO M.P., AGUILAR M. A. : Cannabidiol Treatment Might Promote Resilience to Cocaine and Methamphetamine Use Disorders : A Review of Possible Mechanisms, *Molecules*, 2019, 24, 2583.

Doi : 10.3390/molecules24142583

PARKER L.A., BURTON P., SORGE R.E., YAKIWCHUK C., MECHOULAM R. : Effect of low doses of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the extinction of cocaine-induced and amphetamine-induced conditioned place preference learning in rats, *Psychopharmacology (Berlin)*, 2004, 175, (3), 360-366.

Doi : 10.1007/s00213-004-1825-7

<sup>201</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02559167>

<sup>202</sup> MONGEAU-PERUSSE V., BRUNETTE S., BRUNEAU J., CONROD P., DUBREUCQ S., GAZIL G., STIP E., JUTRAS-ASWAD D. : Cannabidiol as a treatment for craving and relapse in individuals with cocaine use disorder : a randomized placebo-controlled trial, *Addiction*, 2021, 1-12.

Doi : 10.1111/add.15417

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/add.15417>

<sup>203</sup> <https://nouvelles.umontreal.ca/article/2021/01/27/traiter-la-dependance-a-la-cocaine-avec-le-cannabidiol-pas-si-vite/>

Cf Annexe 6 : **Bibliographie Cannabis et addictions à la cocaïne**

## Addiction aux amphétamines

Le CBD semble également intéressant pour traiter les addictions aux amphétamines.<sup>204</sup> Comme pour la cocaïne, chez l'animal, le CBD paraît diminuer l'auto-administration de méthamphétamine.<sup>205</sup>

Nous n'avons pas connaissance d'essai clinique associant « *CBD et addiction aux substances amphétaminiques* ». La littérature n'évoque que des « case reports ».

## Addiction aux opiacés

Plusieurs études cliniques, outre le fait que l'accompagnement clinique des héroïnomanes depuis plus de 40 ans nous ait abondamment montré que le cannabis peut aider certains patients à quitter leur addiction opiacée, utilisent actuellement le cannabidiol pour favoriser le traitement des addictions aux opiacés (en dehors de la prescription de TSO), tant sur le plan du sevrage, que du craving, et du maintien de l'abstinence.

- *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT01311778 : « ***Study to test the Safety and Efficacy of Cannabidiol as a treatment Intervention for Opioid relapse***”

Cette étude a été réalisée entre 2011 et 2013, par Yasmin Hurd au Mount Sinai Medical Center, New York, USA. Son objectif était de tester « une nouvelle substance, le cannabidiol » pour diminuer le craving des opiacés chez l'homme, compte tenu d'un modèle animal montrant l'effectivité de cet effet comportemental d'inhibition de « l'opioid seeking ».

---

<sup>204</sup> CALPE-LÓPEZ C., GARCIA-PARDO M.P., AGUILAR M. A. : Cannabidiol Treatment Might Promote Resilience to Cocaine and Methamphetamine Use Disorders : A Review of Possible Mechanisms, *Molecules*, 2019, 24, 2583. Doi : 10.3390/molecules24142583

<sup>205</sup> HAY G.L., BARACZ S.J., EVERETT N.A., ROBERTS J., COSTA P.A., ARNOLD J.C., McGREGOR I.S., CORNISH J.L. : Cannabidiol treatment reduces the motivation to self-administer methamphetamine and methamphetamine-primed relapse in rats, *Journal of Psychopharmacology*, 2018, 32, (12), 1369-1378. Doi : 10.1177/0269881118799954

KARIMI-HAGHIGHI S., HAGHPARAST A., BESHESHTI S. : Cannabidiol inhibits priming-induced reinstatement of methamphetamine in REM sleep deprived rats, *Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2017. Doi : 10.1016/j.pnpbp.2017.08.022

SCHINDLER C.W., PANLILIO L.V., GILMAN J.P., JUSTINOVA Z., VEMURI K., MAKRIYANNIS A., GOLDBERG S.R. : Effects of cannabinoid-receptor antagonists on maintenance and reinstatement of methamphetamine self-administration in rhesus monkeys, *European Journal of Pharmacology*, 2010, 633, (1-3), 44-49. Doi : 10.1016/j.ejphar.2010.02.005

PARKER L.A., BURTON P., SORGE R.E., YAKIWCHUK C., MECHOULAM R. : Effect of low doses of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the extinction of cocaine-induced and amphetamine-induced conditioned place preference learning in rats, *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, 175, (3), 360-366. Doi : 10.1007/s00213-004-1825-7

Résultats<sup>206</sup> : « Le fait est que les patients présentant une addiction présentent souvent des symptômes médico-psychiatriques, comme l'anxiété, des troubles de l'humeur, de l'insomnie et des douleurs, qui sont améliorés par le CBD. Cette étude montre que le CBD est également bénéfique pour traiter les sujets dépendant des opiacés ».

- *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT01605539 : « **Acute and Short-term Effects of Cannabidiol Admin on Cue-Induced Craving in Drug-abstinent Heroin-dependent Humans**”

Cet essai clinique a été réalisé entre 2012 et 2016, également par Yasmin Hurd au Mount Sinai Medical Center, New York, USA, dans les suites de la précédente étude.<sup>207</sup>

- *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT02539823 : « **Acute and Short-term Effects of CBD on Cue-Induced Craving in Drug-abstinent Heroin-dependent Humans**”

Une troisième étude a été réalisée entre 2015 et 2018, toujours par Yasmin Hurd, à l'Icahn School of Medicine at Mount Sinai Hospital. Elle avait comme les précédentes pour objet d'étudier la réduction du craving et de l'anxiété par la prescription de cannabidiol chez des héroïnomanes. Cette étude randomisée, en triple aveugle, comparait 3 groupes de patients, le premier recevant 400 mg de CBD par jour, le deuxième 800 mg de CBD par jour, et le troisième groupe du placebo.

Résultats<sup>208</sup> : Pour les 42 sujets ayant poursuivi l'étude jusqu'au bout (sur 50 sujets au départ), qui présentaient pour la plupart des comorbidités (consommation abusive d'alcool, de cannabis ou de tabac, troubles dépressifs, HTA, Hep C...), les effets positifs sur le craving et l'anxiété pour les deux groupes recevant du CBD, ont été très tôt remarquables. Les marqueurs physiologiques du stress (fréquence cardiaque et taux de cortisol) ont été significativement améliorés. L'ensemble de l'étude suggère que les effets positifs persistent sur une longue durée. La cognition n'a pas été perturbée par le CBD.

*“In summary, the potential of CBD to reduce cue-induced craving and anxiety, along with its safe pharmacological profile, low mortality risk, and lack of hedonic properties, indicates that this phytocannabinoid holds significant promise for treating individuals with heroin use disorder. A successful nonopioid medication would add significantly to the existing addiction medication toolbox to help reduce the growing death toll, enormous health care costs, and treatment limitations imposed by stringent government regulations amid this persistent opioid epidemic.”*

- *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT03813095 : « **Exploratory Dose Ranging Study Assessing APH-1501 for the treatment of Opioid Addiction**”

---

<sup>206</sup> REN Y., WHITTARD J., HIGUERA-MATAS A., MORRIS C.V., HURD Y.L. : Cannabidiol, a non-psychotropic component of cannabis, inhibits cue-induced heroin seeking and normalizes discrete mesolimbic neuronal disturbances, *Journal of Neuroscience*, 2009, 29, 47, 14764–14769.

Doi : 10.1523/JNEUROSCI.4291-09.2009

<sup>207</sup> HURD Y.L., YOON M., MANINI A.F., HERNANDEZ S., OLMEDO R., OSTMAN M., JUTRAS-ASWAD D. : Early Phase in the Development of Cannabidiol as a Treatment for Addiction : Opioid Relapse Takes Initial Center Stage, *Neurotherapeutics*, 2015, 12, 807-815.

Doi : 10.1007/s13311-015-0373-7

<sup>208</sup> HURD Y.L., SPRIGGS S., ALISHAYEV J., WINKEL G., GURGOV K., KUDRICH C., OPRESCU A.M., SALSITZ E. : Cannabidiol for the Reduction of Clue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals with Heroin Use Disorder : A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial, *AJP in Advance*, 2019, 1-12.

Doi : 10.1176/appi.ajp.2019.18101191

Étude débutée en 2019, réalisée par T.P. Castor et J. Castor par la société Aphios<sup>209</sup>. Il s'agit d'une étude pilote de phase 2a pour étudier l'efficacité, l'immunogénicité et la pharmacologie du médicament APH-1501 (l'unique composant étant le cannabidiol), dans la réduction rapide de la pharmacodépendance aux opiacés, testé sur des personnes présentant une addiction opiacée âgées de 21 à 55 ans. L'étude est randomisée avec 4 groupes recevant l'APH-1501 ou du placebo sur une période de 30 jours, les 3 premiers groupes avec du CBD à la dose de 400, 600 ou 800 mg /2x/jour, et le 4<sup>e</sup> groupe avec du placebo.

Résultats : ? (Étude toujours en cours).

- *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT03787628 : « **Cannabidiol as Adjunctive Treatment for Opioid Use Disorder**”

Étude réalisée entre 2018 et 2020 à l'Université de Californie, Los Angeles, USA, par Edythe London. L'objet de cette étude est d'étudier les effets, et la sécurité d'emploi, d'une solution orale de CBD comme « *adjunctive therapy* » chez des patients présentant une addiction opiacée traitée par des TSO (Buprenorphine + naloxone), et qui présentent des « rechutes » de consommation d'héroïne. C'est une étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, séquentielle et utilisant d'une solution orale de CBD à la dose de 700 puis 1400 mg/jour.

Résultats : ? (Étude toujours en cours).

- *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT03268551 : « **MEMO-Medical Marijuana and Opioids Study**”

Il s'agit d'une étude sponsorisée par le NIDA et dirigée par Chinazo Cunningham, de l'Albert Einstein College of Medicine (New York, USA), mise en place pour investiguer la façon dont le cannabis médical modifie l'usage d'opiacés, en lien avec l'utilisation de THC et/ou CBD, en prenant en compte les effets sur l'infection HIV, et les éventuels effets indésirables chez les sujets de l'étude.

*“Using marginal structural models and comparisons within participants’2-week time periods (unit of analysis), we will examine how medical cannabis use (primary exposure) affects (1) opioid analgesic use (primary outcome), (2) HIV outcomes (HIV viral load, CD4 count, antiretroviral adherence, HIV risk behaviours) and (3) adverse events (cannabis use disorder, illicit drug use, diversion, overdose/deaths, accidents/ injuries, acute care utilization).”*

Résultats<sup>210</sup> : Les résultats obtenus semblent effectivement en faveur d'un effet thérapeutique positif du CBD sur une réduction de l'addiction opiacée, sans effet négatif sur l'évolution de l'infection HIV et sans effet indésirable notable.

- *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT04587791 : « **CBD in opioid use and Chronic Pain**”

Étude conduite par Mehmet Sofuoglu, à la Yale University, Connecticut, USA, et débutée en 2020. Il s'agit d'un essai clinique en double-aveugle, randomisé, placebo-contrôlé en cross-over, sur une durée de 3 semaines, durant laquelle les participants vont tester le produit 5 fois de suite ; le cannabidiol est administré pour chacune de ces 5 sessions durant 72 heures,

---

<sup>209</sup> <https://aphios.com/products/therapeutic-products-pipeline/cns-disorders/>

<sup>210</sup> CUNNINGHAM C.O., STARRELS J.L., ZHANG C., BACHHUBER M.A., SOHLER N.L., LEVIN F.R., MINAMI H., SLAWEK D.E., ARNSTEN J.H. : Medical Marijuana and opioids (MEMO) Study : protocol of a longitudinal cohort study to examine if medical cannabis reduces opioid use among adults with chronic pain, *BMJ Open*, 2020, 10, e043400.

Doi : 10.1136/bmjopen-2020-043400

jusqu'à cessation des symptômes. 4 groupes ont été constitués, l'un reçoit 400 mg, le deuxième 800 mg, le troisième 1200 mg et le 4<sup>e</sup> du placebo.

Résultats : (Étude toujours en cours).

- *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT04192370 : « **Cannabidiol Use to reduce cravings in Individuals With Opioid Use Disorder on Buprenorphine**”

Étude conduite par Joji Suzuki, au Brigham and Women's Hospital, Massachusset, USA débutée en 2019, consistant à adjoindre à des prescriptions de TSO, du CBD, afin d'améliorer la maintenance du traitement substitutif, diminuer le craving, et faciliter le sevrage progressif du traitement de substitution.

Résultats : (Étude toujours en cours).

- *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT0238754 : « **Oral Cannabidiol for Opioid Withdrawal**”

Étude débutée en 2020, conduite par Cecilia L. Bergeria, à la John Hopkins University, Baltimore, USA. Cette étude pilote a pour objet d'étudier la sécurité d'emploi du cannabidiol (Epidiolex®) chez des sujets pris en charge en structure résidentielle, dans un contexte de sevrage des opiacés.

Résultats : (Étude toujours en cours).

- *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT04567784 : « **Neuroimaging and CBD for Heroin use disorder**”

Étude également conduite par Yasmine Hurd, pour GW Research Ltd ; les investigateurs mettent en place une étude par imagerie cérébrale pour explorer les effets neurobiologiques du CBD (versus placebo) chez des sujets abstinents présentant une addiction à l'héroïne. L'objectif de cette étude est de déterminer les circuits neuronaux et les neurotransmetteurs impliqués par les effets du CBD dans la réduction du craving et de l'anxiété.

En pédiatrie, pour de jeunes patients recevant de la méthadone en traitement antalgique (douleurs chroniques sur cancer métastatique par exemple), il faut faire attention au risque de consommation parallèle de Cannabidiol ; l'article de, Madden K. et al. (2020), intitulé “*Clinically significant drug-drug interaction between methadone and cannabidiol*”, met en évidence le risque lié à l'interaction entre la méthadone et le CBD, qui produit par induction enzymatique, une baisse des taux sanguin circulant de la méthadone : « *Cannabidiol inhibits CYP3A4 and CYP2C19, both of which are involved in the metabolism of methadone. Pediatricians should be aware of this potential interaction and inquire if their patients are receiving cannabidiol.*”<sup>211</sup>

Cf Annexe 8 : **Bibliographie Cannabis et dépendance aux opiacés**

## Les addictions « médicalement assistées » aux benzodiazépines

---

<sup>211</sup> MADDEN K., TANCO K., BRUERA E. : Clinically significant drug-drug interaction between methadone and cannabidiol, *Pediatrics*, 2020, 145, (6).

Doi : 10.1542/peds.2019-3256

Les médecins, psychiatres le plus souvent, formés dans les débuts du secteur spécialisé de soins aux « toxicomanes », ont bien retenu que, depuis les prescriptions dites « de sevrage des héroïnomanies » basées sur le tryptique « *Tranxène 50 - Rohypnol – Antalvic*<sup>212</sup> », utilisées *larga manu* dès les années 70, il a été rapidement question de limiter au maximum (courtes périodes de prescription hospitalière par exemple), voir même de « *s'interdire* » les prescriptions de benzodiazépines, car, plus encore que dans la population générale, toute prescription de benzodiazépine, est inutile, car l'effet recherché, anxiolytique ou somnifère s'épuise rapidement, ou se « maintient » par des prescriptions de relativement haut dosage, mais généralement à très long terme, construisant de toutes pièces une pharmacodépendance médicalement assistée.

Il semble aujourd’hui assez évident, que, dans le cadre des prises en charge « addictologique » faites au travers des TSO, nombre de jeunes (ou moins jeunes) généralistes addictologues se retrouvent à prescrire à de nouveaux patients des doses « quasi systématiques » de benzodiazépine, dans l’ignorance des recueils cliniques fait dans les années 1970/1980/1990. Il est surprenant et inquiétant de constater que de plus en plus de patients « migrant » d’un CSAPA à l’autre avec pour moitié, une ordonnance de benzodiazépine collatérale d’une prescription de méthadone (sans parler des usagers de buprénorphine, et des « patients injecteurs » qui s’injectent de plus en plus le cocktail « Subutex/zolpidem ou zopiclone, ou autre benzodiazépine ».)

Pourtant les effets indésirables des benzodiazépines sont nombreux :

- Augmentation massive des overdoses « d’opiacés » lors de prise concomitante de BZP (synergie de la dépression respiratoire)<sup>213</sup>
- États d’agitation, confusions mentales et risque accidentel, et troubles du comportement violents en mélange avec l’alcool
- Risque d’épilepsie de sevrage ou de « manque »
- Altérations mnésiques, et risque potentiel de troubles neurodégénératifs à long terme

La diminution, ou l’arrêt de ces prescriptions constitue un épineux problème clinique tant la dépendance pharmacologique et psychologique est forte avec ces substances.

Il existe des alternatives pour diminuer ou substituer les consommations abusives ou chroniques de BZP :

- L’Atarax® (hydroxyzine) par exemple (qui avait dans les années 1990 été substitué aux BZP dans les protocoles de sevrage avant les TSO, dans les prisons françaises)

---

<sup>212</sup> Antalvic® = dextropropoxyphène, substance opioïde de synthèse qui constituait, avant la méthadone et la buprenorphine (Temgésic® puis Subutex®), avec les produits contenant de la codéine, le principe « produit de substitution » aux opiacés.

<sup>213</sup> [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ab78fffb49da3bf1ef109c45afc4a72a.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ab78fffb49da3bf1ef109c45afc4a72a.pdf)  
[https://www.anmsante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/fc33ec0d495a999727675a2d141306fd.pdf](https://www.anmsante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fc33ec0d495a999727675a2d141306fd.pdf)

- Les neuroleptiques « sédatifs » : cyamémazine (Tercian®) ou tiapride (Tiapridal®)
- L'adjonction d'antidépresseurs sérotoninergiques (IRS), assez peu efficaces semble-t-il chez les patients sous méthadone
- Un antidépresseur particulier, la Tianeptine (Stablon®) remarquablement efficace chez les toxicomanes, même si le risque de pharmacodépendance a été estimé à 1/1000<sup>214</sup>, ce qui est bien inférieur au risque avec les benzodiazépines.

Il est observable en clinique depuis déjà de nombreuses années que le cannabis peut aider certaines personnes à diminuer leurs produits d'addiction (en particulier les opiacés et l'alcool, mais aussi les benzodiazépines<sup>215</sup>) ; aujourd'hui, les données psychopharmacologiques laissent à penser que le cannabinoïde impliqué au premier plan dans cette action, de par ses capacités anxiolytiques, est le CBD.

### **CBD en « substitution pour les patients « psychiatriques hospitalisés », « dépendants » du cannabis**

Dans le cadre de la prise en charge des patients présentant une addiction au cannabis, hospitalisés en psychiatrie, il paraît d'emblée intéressant de proposer un traitement « d'accompagnement » par des substances contenant du CBD, dont des sommités florales à vapoter, ou de l'e-liquid.

Cette « substitution » du cannabis illicite, interdit en institution de soins car contenant du THC, pourrait être réalisée avec du CBD, considéré comme substance de « bien-être » ; dans une situation d'assistance médico-pharmacologique telle que celle défendue dans ce projet, permettrait de mettre à disposition des patients, dès le début de l'hospitalisation, du CBD « pharmaceutique » calibré, un peu comme la prescription de substituts nicotiniques pour les patients hospitalisés addicts au tabac.

---

<sup>214</sup> <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/STABLON>

<sup>215</sup> PURCELL C., DAVIS A., MOOLMAN N., TAYLOR S.M. : Reduction of Benzodiazepine Use in Patients Prescribed Medical Cannabis, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2019, 4, (3), 214-218.

Doi : 10.1089/can.2018.0020

Le deuxième intérêt de cette « substitution » médicalement assistée, chez des patients psychotiques est également de « réduire le risque » du cannabis/THC<sup>216</sup>, vis-à-vis du suivi, de l'évolution et de la thérapeutique psychiatrique des troubles psychotiques.<sup>217</sup>

Depuis les travaux d'Antonio Zuardi et coll. mettant en évidence les effets « antipsychotiques » du CBD, il est aujourd'hui envisageable d'associer du CBD aux habituels traitements neuroleptiques ou antipsychotiques, et particulièrement dans les épisodes psychotiques aigus, chez des patients consommateurs de cannabis ; c'est le cas d'un récent essai clinique suisse (NCT04700930) avec du cannabidiol fumé en « cigarettes »<sup>218</sup>.

---

<sup>216</sup> MORGAN C.J.A., CURRAN H.V.: Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis, *The British Journal of Psychiatry*, 2008, 192, 306-307.

Doi : 10.1192/bjp.bp.107.046649

MORGAN C.J. et al. : Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis, *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35, 9, 1879-1885.28.

MORGAN C.J.A., GARDENER C., SCHAFER G., SWAN S., DEMARCHI C., FREEMAN T.P., WARRINGTON P., RUPASINGHE I., RAMOUTAR A., TAN N., WINGHAM G., LEWIS S., CURRAN H.V. : Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being, *Psychological Medicine*, 2012, 42, 391-400.

Doi : 10.1017/S0033291711001322

MORGAN C.J.A., FREEMAN T.P., HINDOCHA C., SCHAFER G., GARDNER C., CURRAN H.V.: Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function, *Translational Psychiatry*, 2018, 8, 181

Doi: 10.1038/s41398-018-0191-x

<sup>217</sup> AMSTERDAM van J., VERVLOET J., de WEERT G., BUWALDA V.J.A., GOUDRIAAN A.E., van den BRINK W.: Acceptance of pharmaceutical cannabis substitution by cannabis using patients with schizophrenia, *Harm Reduction Journal*, 2018, 15, 47, 1-4.

Doi: 10.1186/s12954-018-0253-7

HAHN B. : The Potential of Cannabidiol Treatment for Cannabis Users With Recent-Onset Psychosis, *Schizophrenia Bulletin*, 2018, 44, (1), 46-53.

Doi : 10.1093/schbul/sbx105

<sup>218</sup> KÖCK P., LANG E., TRULLEY V.-N., DECHENT F., MERCER-CHALMERS-BENDER K., FREI P., HUBER C., BORGWARDT S. : Cannabidiol Cigarettes as Adjunctive Treatment for Psychotic Disorders – A Randomized, Open-Label Pilot-Study, *Frontiers in Psychiatry*, 2021, 12, art 736822, 1-11.

Doi : 10.3389/fpsyg.2021.736822

## La question des cannabinoïdes de synthèse<sup>219</sup>

« Les cannabinoïdes de synthèse (CS) représentent plus de la moitié des Nouveaux Produits de Synthèse (NPS)<sup>220</sup> achetés sur Internet. En 2015, il y en avait plus de 100 recensés : JWH-018, HU-331, AKB-48, etc.) La prévalence de l'usage est faible dans la population générale, moins de 5 % ».<sup>221</sup>

Les cannabinoïdes de synthèse (CS) sont apparus au début des années 2000. Issues de synthèses en laboratoire, ces molécules ont d'abord été commercialisées sous des formes pulvérisées sur des débris végétaux, comme des produits d'apparence naturelle appelés « *spice* » ou « *herbal incense* ». Depuis, l'offre s'est modifiée en évoluant avec les modes de

---

<sup>219</sup> ALVAREZ J.-C., PAPE E., GRASSIN-DELYLE S., KNAPP A. : Cannabinoïdes de synthèse : aspects pharmacologiques, *Toxicologie Analytique & Clinique*, 2015, 27, 23-32.

Doi : 10.1016/j.toxac.2014.09.054

GOULLE J.-P., GUERBET M. : Cannabinoïdes de synthèse et nouvelles drogues. Quoi de neuf ?, *Revue Francophone des Laboratoires, Actualités en Toxicologie*, 2016, 479, 59-68.

KARILA L., BENYAMINA A., BLECHA L., COTTENCIN O., BILLIEUX J. : The Synthetic Cannabinoids Phenomenon, *Current Pharmaceutical Design*, 2016, 22, 1-6.

Doi : 10.2174/1381612822666160919093450

<https://www.grecc.org/publications/bibliographies/bibliographie-cannabinoïdes-synthétiques-et-neocannabinoïdes-dr-christian-sueur-grecc-décembre-2020/>

<sup>220</sup> Les nouveaux produits de synthèse : « Les « nouveaux produits de synthèse » couramment appelés ainsi, portent officiellement le nom de « nouvelles substances psychoactives » (ONU et Union Européenne) car derrière cette appellation existent des substances psychoactives à la fois d'origine naturelle et synthétique.

La plupart sont fabriquées en laboratoire, d'où leur appellation de « nouveaux produits de synthèse », voire, en anglais, de « research chemicals » (RC) ou de « designer drugs ». Certaines imitent les effets du cannabis, d'autres les effets de la cocaïne, de la MDMA / ecstasy ou des amphétamines.

La première spécificité d'un certain nombre de ces substances est qu'elles ne sont pas encore classées comme « stupéfiants » et par voie de conséquence échappent à la législation sur les stupéfiants, le temps pour les États ou les organisations internationales de les recenser et de les interdire, d'où leur autre appellation trompeuse de « legal highs ». Pour aller plus vite, certains États classent désormais en une seule fois des familles entières de molécules similaires.

La seconde spécificité de ces substances tient à leur mode de diffusion et de promotion ayant largement recours à Internet. Les sites de vente en ligne utilisent des serveurs hébergés dans des pays disposant de législations différentes. Les vendeurs adoptent des stratégies marketing attractives pour attirer toujours plus de publics. Par ailleurs, il ne faut jamais se fier aux informations sur la composition et les taux de pureté annoncés sur les sites de vente en ligne. En effet, la fabrication des drogues de synthèse n'est soumise à aucun contrôle. D'un lot à l'autre, des impuretés peuvent apparaître suite à une mauvaise synthèse et les pourcentages de produit actif peuvent être très différents. Parfois la molécule commandée n'est même pas celle qui est livrée. Elle est remplacée par une autre molécule sans que l'usager en soit averti et sans qu'il en connaisse les effets et les risques. De plus aucune information concernant le dosage n'est indiquée. Pourtant la manipulation de ces produits est souvent délicate car la dose doit être contrôlée au milligramme près.

Parfois la molécule commandée n'est même pas celle qui est livrée. Elle est remplacée par une autre molécule sans que l'usager en soit averti et sans qu'il en connaisse les effets et les risques.

L'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT) a identifié quatre types de sites de vente en ligne : les sites prétendument « commerciaux », ceux destinés à un public averti, les sites du « deep web » (réseaux cachés, non accessibles aux moteurs de recherche, avec des adresses confidentielles) et les sites de petites annonces. Les réseaux sociaux servent assez souvent de relais informationnels aux produits et aux sites. Si les consommations de ces nouvelles substances de synthèse sont encore marginales en France, leur accessibilité sur Internet pourrait entraîner une augmentation du nombre de consommateurs.

101 nouvelles substances ont été signalées au « système d'alerte rapide » de l'UE en 2014 (contre 81 en 2013). Ceci porte à plus de 450 le nombre total de substances surveillées par l'OEDT dont plus de la moitié ont été identifiées au cours des trois dernières années seulement. »

Sur le site de la MILDECA : <https://www.drogues.gouv.fr/print/1843>

<sup>221</sup> BLAISE M., GREGOIRE M., VALLEUR M. : Addictions à l'héroïne, à la cocaïne, au cannabis et autres substances illicites, *Encyclopédie médico-Chirurgicale – Psychiatrie*, 2017, 14, (4), 1-18.

Doi : 10.1016/S0246-1072(17)69632-9

consommations des usagers. Certains usagers « experts » consomment ces produits sous formes de poudre mais leur manipulation est délicate, en raison de la puissance de ces molécules dont les effets se manifestent pour des dosages au milligramme.<sup>222</sup>

Les cannabinoïdes AB-PINACA, CUMYL-4CN-BINACA ou MDMB-4en-PINACA (et de nombreux autres recensés par les services d'analyse de substances) ne sont pas des phytocannabinoïdes. **Ils n'existent pas à l'état naturel dans l'environnement** : contrairement au Δ9-THC synthétique, ils ne sont pas une reproduction d'une molécule déjà connue et étudiée ; au contraire, ce sont plutôt des inventions, des nouvelles molécules, autrefois appelées “*designer drugs*” et généralement placées dans la catégorie de “*nouveaux produits de synthèse*” (NPS) par les autorités.

On les appelle **néo-cannabinoïdes** pour les différencier des phytocannabinoïdes de synthèse. Cependant, ils ne sont pas si nouveaux que ça : les premiers néo-cannabinoïdes inventés remontent aux années 70, avec des substances telles que le JWH-018, plus connu sous le nom de « spice » et les autres substances découvertes à la même époque (HU-331, AKB-48...) mais aussi certains commercialisés comme médicaments, à l'instar du AB-PINACA, du HU-210, ou de la nabilone.

L'expression “*cannabinoïde de synthèse*” regroupe une grande diversité de molécules. Alors que les composés chimiques continuent de se diversifier et qu'augmente leur présence en pharmacie, aussi bien que leur disponibilité sur les marchés illicites, le terme « **néocannabinoïde** » (dérivé du grec νέος, *néo-*, “nouveau”) issu d'une profonde réflexion autour de la terminologie des cannabinoïdes, mérite donc considération.

Les cannabinoïdes synthétiques sont donc des agonistes complets des récepteurs cannabinoïdes et ils ont des effets différents du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC).

« *Ils sont importés sous forme de poudres, d'huiles ou de liquides hautement concentrées, puis sont pulvérisés sur des produits à base d'herbes étiquetés comme étant non destinés à la consommation humaine. Cependant, la littérature scientifique fait état de plus en plus de cas d'intoxication. Les signes et les symptômes d'une intoxication par un cannabinoïde incluent, entre autres, l'agitation, l'irritabilité, l'anxiété, la confusion, les troubles cognitifs et psychiques, les nausées, les vomissements, l'hypertension et la tachycardie.* »<sup>223</sup>

Bien qu'à ce jour on en sache relativement peu au sujet de la pharmacologie et de la toxicologie des divers cannabinoïdes synthétiques il se peut que plusieurs de ces substances aient une toxicité aiguë et à long terme plus élevée que le cannabis.<sup>224</sup>

---

<sup>222</sup> [https://www.ofdt.fr/BDD/sintes/ir\\_19102020\\_Cannabis.pdf](https://www.ofdt.fr/BDD/sintes/ir_19102020_Cannabis.pdf)

<sup>223</sup> GENEST M., VILLENEUVE E. : Cannabinoïdes synthétiques le danger d'une exposition accidentelle, *Bulletin d'Information Toxicologique, INSPQ*, Québec, 2018, 35, 2, 16-22.

<sup>224</sup> Projet RESPADD /UMR 8076 UFR Pharmacognosie Université Paris Saclay, SESSTIM Université Aix Marseille et al. : Développer les savoirs sur les Cannabinoides, Appel à Projet 2020 MILDECA.

## Classification chimique

*Les agonistes des récepteurs cannabinoïdes peuvent être classés, en fonction de leur structure chimique, dans les principaux groupes suivants :<sup>225</sup>*

### 1. Cannabinoïdes classiques

*Tétrahydrocannabinol, autres constituants chimiques du cannabis et leurs analogues synthétiques structurellement apparentés (AM-411, AM-906, HU-210, O-1184, par exemple).*

### 2. Cannabinoïdes non classiques

*Cyclohexylphénols ou 3-arylcyclohexanols (CP-55,244, CP-55,940, CP-47,497 et homologues du C6-9, par exemple).*

### 3. Cannabinoïdes hybrides

*Combinaisons d'éléments structurels des cannabinoïdes classiques et non classiques (AM-4030, par exemple)*

### 4. Aminoalkylindoles, que l'on peut subdiviser comme suit:

- a. *Naphthoylindoles (JWH-015, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-210, JWH-398, par exemple)*
- b. *Phénylacetylindoles (JWH-250, JWH-251, par exemple)*
- c. *Benzoylindoles (pravadoline, AM-694, RSC-4, par exemple)*
- d. *Naphthylméthylindoles (JWH-184, par exemple)*
- e. *Cyclopropoylindoles (UR-144, XLR-11, par exemple)*
- f. *Adamantoylindoles (AB-001, AM-1248, par exemple)*
- g. *Carboxamides d'indole (APICA, STS-135, par exemple)*

### 5. Eicosanoïdes

*Endocannabinoïdes tels que l'anandamide (AEA) et leurs analogues synthétiques (méthanandamide (AM-356), par exemple).*

### 6. Autres

*Autres types de structures telles que les diarylpyrazoles (Rimonabant®, par exemple), les naphthoylpyrroles (JWH-307 [21, 22], par exemple), les naphthylméthylindènes (JWH-176, par exemple) et les carboxamides d'indazole (APINACA [23], par exemple).*

*De nombreux dérivés et analogues, dans les classes de composés ci-dessus, peuvent être synthétisés par addition d'un halogène, d'un alkyle, d'un alcoxyde ou d'autres substituants de l'un des systèmes de cycles aromatiques. Il peut également être apporté d'autres petits changements tels qu'une variation de la longueur et de la configuration de la chaîne alkyle. Les aminoalkylindoles sont de loin la catégorie la plus répandue de cannabinoïdes synthétiques présents dans les produits végétaux, car ils sont plus faciles à synthétiser que les autres classes de composés.*

<sup>225</sup> HOWLETT A.C. et al., International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors, *Pharmacological Reviews*, 2002, 54, (2), 161 à 202.

De premières analyses montrant la présence de cannabinoïdes synthétiques ajoutés à des échantillons de cannabis (sommités florales) ou de haschich, ont été mises en évidence par le programme suisse de santé publique et d'analyses des drogues en circulation sur le territoire helvétique depuis quelques années.<sup>226</sup>

Dès octobre 2020, les autorités et les médecins suisses ont ainsi alerté sur la présence de cannabis de synthèse dangereux sur le marché noir : Ils précisaient que « *le cannabinoïde synthétique CUMYL-4CN-BINACA, [...] très puissant, a été associé à plus de 100 décès en Europe* » (dont 33 en 2020) ajoutant que « *depuis cet été, c'est le cannabis de synthèse MDMB-4en-PINACA, 50 à 100 fois plus fort que le Δ9-THC, qui fait l'objet d'alertes répétées.* »

En France, une première alerte SINTES a été publiée en septembre 2020 : il s'agissait d'un échantillon de cannabis recueilli par NORML France<sup>227</sup>.

Au cours du mois de septembre 2020, trois collectes d'herbe de cannabis réalisées avec le dispositif SINTES de l'OFDT (*Système national d'identification des substances et des toxiques*), en Provence-Alpes-Côte d'Azur, Bourgogne-Franche-Comté, ainsi qu'en région Auvergne-Rhône-Alpes, permettent de confirmer l'existence d'un tel mélange sur le territoire français. Le cannabinoïde de synthèse identifié est bien le même pour ces trois collectes : le MDMB-4en-PINACA est un dérivé du 5F-ADB, placé sur la liste II de la *Convention sur les substances psychotropes de 1971* en mars 2018, sur avis de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).<sup>228</sup>

Ce dérivé est actuellement en cours d'évaluation aux niveaux mondial (par l'OMS) et européen (par l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies -EMCDDA). Il avait jusqu'à présent principalement été observé à La Réunion et à Mayotte, parmi ceux utilisés pour la fabrication du produit connu sous le nom de « *chimique* »<sup>229</sup>.

« *Les 13échantillons dans lesquels le MDMB-4en-PINACA a été détecté depuis septembre 2020 ont tous le même profil en ce qui concerne les cannabinoïdes naturels de la plante-support : un taux de THC faible, inférieur à 10% voire indétectable, accompagné d'un taux de CBD inférieur à 12%. Si ces profils pourraient correspondre à des herbes de cannabis type « CBD » relativement légères, les effets indésirables provoqués décrits par les usagers n'ont rien à voir avec les effets attendus. Le dispositif SINTES a reçu 8 autres collectes possédant les mêmes profils (faibles teneurs en THC et CBD) pour lesquels la teneur en MDMB-4en-PINACA (ou autre CS) était indétectable lors des analyses dans certains laboratoires partenaires SINTES. Les échantillons de type blends (débris végétaux variés auxquels sont ajoutés un ou plusieurs CS) ont démontré par le passé leur manque d'homogénéité (au sein de l'échantillon et entre les échantillons) pouvant rendre difficile la détection de ces molécules. Les huit échantillons suspects sont accompagnés d'une description, par les usagers, d'effets indésirables intenses,*

<sup>226</sup> <https://www.newsweed.fr/cannabis-de-synthese-dites-bonjour-aux-neocannabinoïdes/>

<sup>227</sup> <https://www.norml.fr/alerte-produits-neocannabinoïdes/>

<sup>228</sup> [https://www.norml.fr/wp-content/uploads/2020/10>Note\\_SINTES\\_2020\\_CS.pdf](https://www.norml.fr/wp-content/uploads/2020/10>Note_SINTES_2020_CS.pdf)

<sup>229</sup> La consommation de « *chimique* » est une pratique apparue à Mayotte en 2012. Il s'agit de fumer des cigarettes remplies avec du tabac (éventuellement de l'herbe de cannabis) imprégné d'un (voire plusieurs) cannabinoïde(s) de synthèse et dilué dans de l'alcool. Voir Cadet-Taïrou A., Gandilhon M., « L'offre, l'usage et l'impact des consommations de « *chimique* » à Mayotte : une étude qualitative », OFDT, 80 p., mai 2018.

*ce qui renforce l'hypothèse d'une adultération des herbes consommées par un CS. Si l'on assimile ces échantillons et ceux révélant la présence de CS, leur nombre s'élève à 21 pour l'année 2020. Ces collectes ont été concentrées entre le mois de septembre et décembre et réparties dans 8 des 13 régions métropolitaines. Les déclarations d'effets indésirables évoquant une adultération se sont d'ailleurs prolongées au cours du mois de janvier 2021, donnant lieu à 21 collectes supplémentaires à la date du 3 février 2021. Bien qu'il soit difficile d'interpréter rigoureusement cette hausse, qui peut révéler une forte réactivité du réseau (des usagers et des collecteurs) autant qu'une diffusion accélérée du produit, le dispositif SINTES a pris des mesures visant à pourvoir décrire et analyser au mieux ce phénomène.<sup>230</sup>*

---

<sup>230</sup> [https://www.ofdt.fr/BDD/sintes/ir\\_19102020\\_Cannabis.pdf](https://www.ofdt.fr/BDD/sintes/ir_19102020_Cannabis.pdf)

## **SPONSORS :**

- Groupe de Recherches et d'Études Cliniques sur les Cannabinoïdes (GRECC)
- Fédération Addiction ???
- Fédération Française d'Addictologie ???
- RESPADD ???

## **FINANCEMENT :**

- **MILDECA ?**
- **ARS Occitanie ?**
- **Fondation privée ?**
- **Société sélectionnée par l'ANSM pour fournir le « cannabis Thérapeutique »?**  
(option abandonnée compte tenu des difficultés avec les deux Société fournissant le Cannabis médical « riche en CBD » de l'Expérimentation française (Little Green Pharma (Australie) et Panaxia (Israël) : échec des discussion en juin dernier avec les représentant de little Green Pharma, et importantes difficultés du PHRC CBD/Alcool » du service d'addictologie du Vinatier (Lyon, Bron, Pr Benjamin Roland) pour débloquer les médicaments Panaxia à la frontière française.
- **Producteur français de CBD** répondant au cahier des charges de l'ANSM pour différents produits à base de CBD.

## **Investigateur principal :**

Dr Christian SUEUR

Psychiatre, praticien hospitalier, consultant au CSAPA/CAARUD Clemence Isaure, Toulouse.  
Président du Groupe de Recherches et d'Études Cliniques sur les Cannabinoïdes (GRECC).

## **Investigateurs :**

Médecins addictologues des différents CSAPA d'Occitanie engagés dans le projet (Toulouse, Carcassonne, Narbonne, Limoux, Montpellier, Perpignan...)

## **Type d'étude :**

Expérimentation (Étude interventionnelle non randomisée, sans double-aveugle)

Il ne s'agit pas d'un essai clinique au sens « classique » du terme, compte tenu du fait qu'il s'agit de proposer :

- une prescription thérapeutique éprouvée sur un plan international (cf dossier bibliographique), et sans risque (cf « *effets indésirables* pp 20-22 » et « *interactions médicamenteuses* » pp 23-24 »),
- et de tenter de mettre en évidence cliniquement l'apport, en termes de « *réduction des risques* » pour les patients, vis-à-vis de leurs consommations addictives, ou abusives, d'autres psychotropes licites ou illicites.

### **Objectifs principaux :**

- Réduction des Risques
- Traitement du sevrage
- Aide à la diminution des consommations pharmacodépendantes par une substance « anti-craving »

### **Participants : 50 par CSAPA**

- Première phase expérimentale : prescription de produits calibrés en CBD (0% THC) en « substitution » des produits utilisés en auto-administration par les participants concernés

### **Produits :**

CBD full spectrum, 0 % THC

- Sommités Florales (option abandonnée compte tenu de l'intérêt d'éviter la voie « fumée » pour des raisons de RdRD)
- Capsules gélifiées (25 et 50 mg)
- Gouttes orales, soluté ou huile.

Dose quotidienne : entre 25 mg x 3 par jour et 200 mg x 3 / jour

Dose moyenne : 100 à 200 mg /jour, dose atteinte progressivement et individualisée

### **Recueil de data :**

Consultations médicale et prescription du traitement toutes les deux semaines les 3 premiers mois, puis consultations mensuelles.

Utilisation d'un questionnaire de consommation et de constats cliniques à J 0, J 15, J 30 et J 3 mois et 6 mois.

## ANNEXES

Annexe 1 : ClinicalTrials.gov « *CBD et addiction* » : pp 68-69

Annexe 2 : Bibliographie « *Cannabinoïdes et addictions* » : pp 70-72

Annexe 3 : Bibliographie « *Cannabinoïdes et addiction au Cannabis* » : pp 73-81

Annexe 4 : Bibliographie « *Cannabinoïdes et dépendance à l'alcool* » : pp 82-83

Annexe 5 : Bibliographie « *Cannabinoïdes et dépendance à la cocaïne* » : pp 84-86

Annexe 6 : Bibliographie « *Cannabinoïdes et dépendance aux amphétamines* » : p 87-88

Annexe 7 : Bibliographie « *Cannabinoïdes et dépendance aux opiacés* » : pp 89-98

Annexe 8 : Bibliographie « *Cannabinoïdes et dépendance au tabac* » : pp 99

Annexe 9 : Bibliographie « *Ratio THC/CBD* » : pp 100-104

Annexe 10 : Bibliographie « *CBD et effets indésirables* » : 105-106

Annexe 11 : Bibliographie « *CBD et interactions médicamenteuses* » : 107-110

Annexe 12 : Bibliographie « *Analyse des CBD-products* » : 111-112

**Bibliographie PubMed :**

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?linkname=pccompound\\_pubmed&from\\_uid=644019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?linkname=pccompound_pubmed&from_uid=644019)

## Annexe 1 :

### ClinicalTrials.gov « CBD et addiction »

- ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01747850 : « **Sativex and Behavioral-relapse Prevention Strategy in Cannabis Dependence**”
- ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02083874 : « **Cannabidiol (CBD) for the Management of Cannabis Withdrawal : A Phase II Proof of Concept Study**”
- ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01844687 : “**Laboratory Study of Cannabidiol on the Effects of Smoked marijuana**”
- ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02044809<sup>231</sup> : « **Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder : a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomized, adaptative Bayesian trial**”
- ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02777502 : « **Effects of Cannabidiol on Marijuana-seeking in Humans**”
- ClinicalTrials.gov Identifier : NCT03102918 : « **Cannabidiol Pharmacotherapy for Adults With Cannabis Use Disorder (CBD)**”
- ClinicalTrials.gov Identifier : NCT03252756 « **Effects of Cannabidiol in Alcohol Use Disorder**”
- ClinicalTrials.gov Identifier : NCT03904849 : « **Cannabidiol for Alcohol Use Disorder**”
- ClinicalTrials.gov Identifier : NCT03248167 “**Cannabidiol as a Treatment for Alcohol Use Disorder Comorbid with Post-Traumatic Stress Disorder**”
- ClinicalTrials.gov Identifier : “ **Effects of cannabis use on alcohol consumption in a sample of treatment-engaged heavy drinkers in Colorado**”
- ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02559167 : « **Cannabidiol and Cocaine Craving /Dependence (CBD)**”
- ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01311778 : « **Study to test the Safety and Efficacy of Cannabidiol as a treatment Intervention for Opioid relapse**”

---

<sup>231</sup> FREEMAN T.P., HINDOCHA C., BAIO G., SHABAN NDC, THOMAS E.M., ASTBURY D. .... CURRAN H.V. : Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder : a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomized, adaptative Bayesian trial, *Lancet Psychiatry*, 2020, 7, (10), 865-874.

Doi : 10.1016/S2215-0366(20)30290-X

- *ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01605539 : « Acute and Short-term Effects of Cannabidiol Admin on Cue-Induced Craving in Drug-abstinent Heroin-dependent Humans”*
- *ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02539823 : « Acute and Short-term Effects of CBD on Cue-Induced Craving in Drug-abstinent Heroin-dependent Humans*
- *ClinicalTrials.gov Identifier : NCT03813095 : « Exploratory Dose Ranging Study Assessing APH-1501 for the treatment of Opioid Addiction”*
- *ClinicalTrials.gov Identifier : NCT03787628 : « Cannabidiol as Adjunctive Treatment for Opioid Use Disorder”*
- *ClinicalTrials.gov Identifier : NCT03268551 : « MEMO-Medical Marijuana and Opioids Study”*
- *ClinicalTrials.gov Identifier : NCT04587791 : « CBD in opioid use and Chronic Pain”*
- *ClinicalTrials.gov Identifier : NCT04192370 : « Cannabidiol Use to reduce cravings in Individuals With Opioid Use Disorder on Buprenorphine”*
- *ClinicalTrials.gov Identifier : NCT0238754 : « Oral Cannabidiol for Opioid Withdrawal”*
- *ClinicalTrials.gov Identifier : NCT04567784 : « Neuroimaging and CBD for Heroin use disorder”*

## Annexe 2 :

### Cannabinoïdes et addictions / « substance use disorders »

1. BATALLA A., JANSSEN H., GANGADIN S.S., BOSSONG M.G. : The Potential of Cannabidiol as a Treatment for Psychosis and Addiction : Who Benefits Most ? A Systematic Review, *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8, 1058.  
Doi : 10.3390/jcm8071058
2. BONACCORSO S., RICCIARDI A., ZANGANI C., CHIAPPINI S., SCHIFANO F. : Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders : A systematic review, *Neurotoxicology*, 2019, 74, 282-298.  
Doi : 10.1016/j.neuro.2019.08.002
3. CHYE Y., CHRISTENSEN E., SOLOWIJ N., YÜCEL M. : The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder, *Frontiers in Psychiatry*, 2019, Vol 10, Article 63.  
Doi : 10.3389/fpsyg.2019.00063
4. CLEIREC G., POLOMENI P. : Le Cannabidiol, l'autre cannabinoïde présent dans le cannabis : une piste thérapeutique prometteuse ?, *Revue SWAPS*, 2019, n°90, "Du Cannabis Thérapeutique à la Régulation".  
<http://vih.org/20190520/cannabidiol-lautre-canabinoide-present-cannabis-piste-therapeutique-prometteuse/141891>
5. CRIPPA J.A., GUIMARAES F.S., CAMPOS A.C., ZUARDI A.W. : translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) : Toward a New Age, *Frontiers in Immunology*, 2018, 9, Article 2009, 1-16.  
Doi : 10.3389/fimmu.2018.02009
6. DOS SANTOS R.G., HALLAK J.E.C., ZUARDI W., de SOUZA J.A. : Cannabidiol for the Treatment of Drug Use Disorders, Chapter 97, in "*Handbook of Cannabis and Related Pathologies. Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment*", 2017, pp. 939-946.  
Doi : 10.1016/B978-0-12-800756-3.00113-7
7. FERNANDEZ-ESPEJO E., NUNEZ-DOMINGUEZ L. : Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity and substance use disorders, *Neurologia*, 2019.  
Doi : 10.1016/j.nrl.2018.12.004
8. FLEXON J.L., STOLZENBERG L., d'ALESSIO S.J. : The effect of cannabis laws on opioid use, *International Journal of Drug Policy*, 2019, 74, 152-159.  
Doi : 10.1016/j.drugpo.2019.09.013
9. GONZALEZ-CUEVAS G., MARTIN-FARDON R., KERR T.M., STOUFFER D.G., PARSONS L.H., HAMMELL D.C., BANKS S.L., STINCHCOMB A.L., WEISS F. : Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use : Preclinical proof of principle, *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43, (10), 2036-2045.  
Doi : 10.1038/S41386-018-0050-8
10. HSER Y.I., MOONEY L.J., HUANG D., ZHU Y., TOMKO R.L., McCLURE E., CHOU C.P., GRAY K.M. : Reductions in cannabis use are associated with improvements in anxiety, depression, and sleep quality, but not quality of life, *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2017, 81, 53-58.  
Doi : 10.1016/j.jsat.2017.07.012

11. HURD Y.L., YOON M., MANINI A.F., HERNANDEZ S., OLMEDO R., OSTMAN M., JUTRAS-ASWAD D. : Early Phase in the Development of Cannabidiol as a Treatment for Addiction : Opioid Relapse Takes Initial Center Stage, *Neurotherapeutics*, 2015, 12, 807-815.  
Doi : 10.1007/s13311-015-0373-7
12. KARIMI-HAGHIGHI S., RAZAVI Y., IEZZI D., SCHEYER A.F., MANZONI O., HAGHPARAST A. : Cannabidiol and substance use disorder : Dream or reality, *Neuropharmacology*, 2022, 207, 108948.  
Doi : 10.1016/j.neuropharm.2022.108948
13. LEE J.L.C., BERTOGLIO L.J., GUIMARÃES F.S. et al. : Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing : Relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders, *British Journal of Pharmacology*, 2017, 174: 3242-3256.
14. LOPEZ-MORENO J.A., GONZALEZ-CUEVAS G., MORENO G., NAVARRO M. : The pharmacology of the endocannabinoid system : functional and structural interactions with other neurotransmitter systems and their repercussions in behavioral addiction, *Addiction Biology*, 2008, 13, 160-187.  
Doi : 10.1111/j.1369-1600.2008.00105.x
15. MALDONADO R., VALVERDE O., BERRENDERO F. : Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction, *Trends in Neurosciences*, 2006, 29, (4), 225-232. Doi : 10.1016/j.tins.2006.01.008
16. MALDONADO R., ROBLEDO P., BERRENDERO F. : Endocannabinoid system and drug addiction : new insights from mutant mice approaches, *Current Opinion in Neurobiology*, 2013, 1-22.  
Doi : 10.1016/j.conb.2013.02.004
17. MELIS M., MUNTONI A.L., PISTIS M. : Dynamic Interactions Between Drugs of Abuse and the Endocannabinoid System : Molecular Mechanisms and Functional Outcome (Departments of Biomedical Science and Neuroscience, University of Cagliari, Monserrato, Italy). In « *Endocannabinoids : Molecular, Pharmacological, Behavioural and Clinical Features* », E.M. Murillo et al, 2013, Bentham Science Publishers.
18. NAVARRETE F., GARCIA-GUTIERREZ M.S., GASPARYAN A., NAVARRO D., MANZANARES J. : CB2 Receptor Involvement in the Treatment of Substance Use Disorders, *Biomolecules*, 2021, 11, 1556, 1-18.  
Doi : 10.3390/biom1111556
19. NAVARRETE F., GARCIA-GUTIERREZ M.S., GASPARYAN A., AUSTRICH-OLIVARES A., MANZANARES J. : Role of Cannabidiol in the Therapeutic Intervention for Substance Use Disorders, *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12, Article 696010, 1-24.  
Doi : 10.3389/fphar.2021.626010
20. NEUMANN M., BÜHRINGER G., HÖFLER M., WITTCHEN H.U., HOCH E. : Is Cannabis Use Treatment Also Indicated for Patients with Low to Moderate Polysubstance Use, *European Addiction Research*, 2018, 24, (2), 79-87.  
Doi : 10.1159/000488345
21. PAROLARO D., VIGANO D., REALINI N., RUBINO T. : Role of the endocannabinoids in regulating drug dependence, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2007, 3, (6), 711-721.
22. PAROLARO D., RUBINO T. : The role of the endogenous cannabinoid system in drug addiction, *Drug News & Perspectives*, 2008, 21, (3), 149-157.

PMID : 18560613

23. PRUD'HOMME M., CATA R., JUTRAS-ASWAD D. : Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors : a systematic review of evidence, *Substance Abuse : Research and Treatment*, 2015, 9, 33-38.  
Doi : 10.4137/SART.S25081
24. SIDHPURA N., PARSONS L.H. : Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity and addiction-related behavior, *Neuropharmacology*, 2011, 61, (7), 1070-1087.  
Doi : 10.1016/j.neuropharm.2011.05.034
25. SLOAN M.E., GOWIN J.L., RAMCHANDANI V.A., HURD Y.L., Le FOLL B. : The endocannabinoid system as a target for addiction treatment : Trials and tribulations, *Neuropharmacology*, 2017, 124, 73-83.  
Doi : 10.1016/j.neuropharm.2017.05.031
26. SPANAGEL R. : Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction : from mechanisms to interventions, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2020, 22, (3), 241-250.  
Doi : 10.31887/DCNS.2020.22.3/rspanagel
27. WALSH Z. et al. : Medical cannabis and mental health : a guided systematic review, *Clinical Psychological Review*, 2017, 51, 15-29.

« le Cannabis comme outil de substitution à l'alcool, aux opiacés et au crack »,  
<http://www.ungass-on-drugs.eu/data/301>

<https://www.springer.com/gp/about-springer/media/research-news/all-english-research-news/non-psychoactive-cannabis-ingredient-could-help-addicts-stay-clean/15548156>

### **Annexe 3 :**

## **Cannabinoïdes et addiction au Cannabis**

1. BRAIDA D., IOSUE S., PEGORINI S., SALA M. : Delta9-tetrahydrocannabinol-induced conditioned place preference and intracerebroventricular self-administration in rats, *European Journal of Pharmacology*, 2004, 506, 63-69.  
PMID : 15588625.
2. BUDNEY A.J., MOORE B.A., VANDREY R.A. : Health consequences of marijuana use, in "Handbook of the Medical Consequences of Alcohol and Drug Abuse", Edited by Brick J., Philadelphia, PA, Haworth Press/Taylor & Francis, 2008, 251-282.
3. COOPER Z.D., HANEY M. : Cannabis reinforcement and dependence : Role of the cannabinoid CB1 receptor, *Addiction Biology*, 2008, 13, 188-195.  
Doi : 10.1111/j.1369-1600.2007.00095.x
4. DEGENHARDT L., HALL W.D. : Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease, *Lancet*, 2012, 379, (9810), 55-70.  
Doi : 10.1016/S0140-6736(11)61138-0
5. DEGENHARDT L., FERRARI A.J., CALABRIA B., HALL W.D., NORMAN R.E., McGRATH J., FLAXMAN A.D., ENGELL R.E., FREEDMAN G.D., WHITEFORD H.A., VOS T. : The Global Epidemiology and Contribution of Cannabis Use and Dependence to the Global Burden of Disease : Results from the GBD 2010 Study, *PLoS One*, 2013, 8, (10), e76635, 1-13.  
Doi : 10.1371/journal.pone.0076635
6. FREEMAN T.P., HINDOCHA C., BAIO G., SHABAN NDC, THOMAS E.M., ASTBURY D. .... CURRAN H.V. : Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder : a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomized, adaptative Bayesian trial, *Lancet Psychiatry*, 2020, 7, (10), 865-874.  
Doi : 10.1016/S2215-0366(20)30290-X
7. GRIM T.W., WIEBELHAUS J.M., NEGUS S.S., LICHTMAN A.H. : Effects of acute and repeated dosing of the synthetic cannabinoid CP55,940 on intracranial self-stimulation in mice, *Drug and Alcohol Dependence* 2015, 150, 31-37.  
Doi : 10.1016/j.drugalcdep.2015.01.022
8. HUTCHESON D.M., TZAVARA E.T., SMADJA C., VALJENT E., ROQUES B.P., HANOUNE J., MALDONADO R. : Behavioral and biochemical evidence for signs of abstinence in mice chemically treated with Δ-9-tetrahydrocannabinol, *British Journal of Pharmacology*, 1998, 125, 1567-1577.
9. JUSTINOVA Z., TANDA G., MUNZAR P., GOLBERG S.R. : The opioid antagonist naltrexone reduces the reinforcing effects of Delta 9 tetrahydrocannabinol (THC) in squirrel monkeys, *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, 173, (1-2), 186-194.  
Doi : 10.1007/s00213-003-1693-6
10. KAYMAKÇALAN S., AYHAN I.H., TULUNAY F.C. : Naloxone-induced or post-withdrawal abstinence signs in delta9-tetrahydrocannabinol-tolerant rats, *Psychopharmacology (Berl)*, 1977, 55, (3), 243-249.
11. KONDO K.K., MORASCO B.J., NUGENT S.M., AYERS C.K., O'NEIL M.E., FREEMAN M., KANSAGARA D. : Pharmacotherapy for the Treatment of Cannabis Use Disorder. A systematic Review, *Annals of Internal Medicine*, 2020, 172, (6), 398-413.  
Doi : 10.7326/M19-1105

12. LICHTMAN A.H., MARTIN B.R. : Cannabinoid tolerance and dependence, *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2005, (168), 691-717.  
PMID : 16596793
13. PANAGIS G., VLACHOU S., NOMIKOS G.G. : Behavioral Pharmacology of Cannabinoids with a Focus on Preclinical Models for Studying Reinforcing and Dependence-Producing Properties, *Current Drug Abuse Reviews*, 2008, 1, 350-374.
14. Van der POL P., LIEBREGTS N., BRUNT T., van AMSTERDAM J., de GRAAF R., KORF D.J., van den BRINK W., van LAAR M. : Cross-sectional and prospective relation of cannabis potency, dosing and smoking behaviour with cannabis dependence : an ecological study, *Addiction*, 2014, 109, (7), 1101-1109.  
Doi : 10.1111/add.12508
15. Van der POL P., LIEBREGTS N., de GRAAF R., KORF D.J., van den BRINK W., van LAAR M. : Three-Year Course of Cannabis dependence and Prediction of Persistence, *European Addiction Research*, 2015, 21, (6), 279-290.  
Doi : 10.1159/000377625

## Cannabinoïdes et sevrage du cannabis

1. ACETO M.D., SCATES S.M., LOWE J.A., MARTIN B.R. : Cannabinoid precipitated withdrawal by the selective cannabinoid receptor antagonist, SR 141716A, *European Journal of Pharmacology*, 1995, 282, 1995, R1-2.
2. ACETO M.D., SCATES S.M., MARTIN B.B. : Spontaneous and precipitated withdrawal with a synthetic cannabinoid, WIN 55212-2, *European Journal of Pharmacology*, 2001, 416, 75-81.
3. AGRAWAL A., PERGADIA M.L., LYNKEY M.T. : Is there evidence for symptoms of cannabis withdrawal in the national epidemiologic survey of alcohol and related conditions ?, *The American Journal on Addictions*, 2008, 17, (3) 199-208.
4. ALLSOP D.J., NORBERG M.M., COPELAND J. et al. : The Cannabis Withdrawal Scale development: patterns and predictors of cannabis withdrawal and distress, *Drug and Alcohol Dependence*, 2011, 119, (1-2), 123-129.
5. ALLSOP D.J., COPELAND J., NORBERG M.M., FU S., MOLNAR A., LEWIS J. : Quantifying the Clinical Significance of Cannabis Withdrawal, *PLoS One*, 2012, 7, (9), 1-12.  
Doi : 10.1371/journal.pone.0044864
6. ALLSOP D.J., LINTZERIS N., COPELAND J., DUNLOP A., McGREGOR I.S. : Cannabinoid replacement therapy (CRT) : Nabiximols (Sativex) as a novel treatment for cannabis withdrawal, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 97, (6), 571-574.  
Doi : 10.1002/cpt.109
7. ARENDT M., ROSENBERG R., FOLDAGER L., SHER L., MUNK-JORGENSEN P. : Withdrawal symptoms do not predict relapse among subjects treated for cannabis dependence, *The American Journal on Addictions*, 2007, 16, (6), 461-467.
8. BAHJI A., STEPHENSON C., TYO R., HAWKEN E.R., SEITZ D.P. : Prevalence of Cannabis Withdrawal Symptoms Among People With Regular or Dependent Use of Cannabinoids. A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Network Open*, 2020, 3, (4), e202370.

- Doi : 10.1001/jamanetworkopen.2020.2370
9. BOGGS D.L., KELLY D.L., LIU F., LINTHICUM J.A., TURNER H., SCHROEDER J.R., McMAHON R.P., GORELIK D.A. : Cannabis withdrawal in chronic cannabis users with schizophrenia, *Journal of Psychiatric Research*, 2012.

Doi : 10.1016/j.jpsychires.2012.10.010

  10. BUDNEY A.J., HUGHES J.R., MOORE B.A., NOVY P.L. : Marijuana abstinence effects in marijuana smokers maintained in their home environment, *Archives General of Psychiatry*, 2001, 58, (10), 917-924.  
PMID : 11576029
  11. BUDNEY A.J., HUGHES J.R., MOORE B.A., VANDREY R.A. : Review of the validity and significance of the cannabis withdrawal syndrome, *American Journal of Psychiatry*, 2004, 161, (11), 1967-1977.
  12. BUDNEY A.J., HUGHES J.R. : The cannabis withdrawal syndrome, *Current Opinion in Psychiatry*, 2006, 19, (3), 233-238.  
Doi : 10.1097/01.yco.0000218592.00689.e5
  13. BUDNEY A.J., VANDREY R.G., HUGHES J.R., MOORE B.A., BAHRENBURG B. : Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms, *Drug and Alcohol Dependence*, 2007, 86, (1), 22-29.  
PMID : 16769180
  14. CASTANE A., MALDONADO R., VALVERDE O. : Role of different brain structures in the behavioral expression of WIN 55,212-2 withdrawal in mice, *British Journal of Pharmacology*, 2004, 142, 1309-1317.
  15. CHUNG T., MARTIN C.S., CORNELIUS J.R., CLARK D.B. : Cannabis withdrawal predicts severity of cannabis involvement at 1-year follow-up among treated adolescents, *Addiction*, 2008, 103, (5), 787-799.
  16. COPERSINO M.L., BOYD S.J., TASHKIN D.P. et al. : Cannabis withdrawal among non-treatment-seeking adult cannabis users, *The American Journal on Addiction*, 2006, 15, (1), 8-14.
  17. COPERSINO M.L., BOYD S.J., TASHKIN D.P., HUESTIS M.A., HEISHMAN S.J., DERMAND J.C., SIMMONS M.S., GORELIK D.A. : Sociodemographic characteristics of cannabis smokers and the experience of cannabis withdrawal, *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 2010, 36, (6), 311-319.  
Doi : 10.3109/00952990.2010.503825
  18. CORNELIUS J.R., CHUNG T., MARTIN C. et al. : Cannabis withdrawal is common among treatment-seeking adolescents with cannabis dependence and major depression, and is associated with rapid relapse to dependence, *Addictive Behaviors*, 2008, 33, (11), 1500-1505.
  19. CRIPPA J.A.S., HALLACK J.E.C., MACHADO de SOUSA J.P., QUEIROZ R.H.C., BERGAMASHI M., CHAGAS M.H.N. et al. : Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome : a case report, *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2013, 38, (2), 162-164.
  20. GORELIK D.A., LEVIN K.H., COPERSINO M.L. et al. : Diagnostic Criteria for Cannabis Withdrawal Syndrome, *Drug and Alcohol Dependence*, 2012, 123, (1-3), 141-147.  
Doi : 10.1016/j.drugalcdep.2011.11.007
  21. HANEY M., WARD A.S., COMER S.D., HART C.L., FOLTIN R.W., FISCHMAN M.W. : Bupropion SR worsens mood during marijuana withdrawal in humans, *Psychopharmacology (Berl)*, 2001, 155, (2), 171-179.

22. HANEY M., HART C.L., VOSBURG S.K. et al. : Marijuana withdrawal in humans : effects of oral THC or divalproex, *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29, 1, 158-170.
23. HANEY M., HART C.L., VOSBURG S.K., COMER S.D., REED S.C., FOLTIN R.W. : Effects of THC and lofexidine in a human laboratory model of marijuana withdrawal and relapse, *Psychopharmacology (Berl)*, 2008, 197, (1), 157-168.
24. HANEY M. : The marijuana withdrawal syndrome : diagnosis and treatment, *Current Psychiatry Report*, 2005, 7, (5), 360-366.
25. HANEY M., COOPER Z.D., BEDI G., VOSBURG S.K., COMER S.D., FOLTIN R.W. : Nabilone decreases marijuana withdrawal and a laboratory measure of marijuana relapse, *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38, (8), 1557-1565.  
Doi : 10.1038/npp.2013.54
26. HANEY M., RAMESH D., GLASS A., PAVLICOVA M., BEDI G., COOPER Z. : Naltrexone Maintenance Decrease Cannabis Self-Administration and Subjective Effects in Daily Cannabis Smokers, *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40, 2489-2498.
27. HASIN D.S., KEYES K.M., ALDERSON D. et al. : Cannabis withdrawal in the United States : results from NESARC, *Journal of Clinical Psychiatry*, 2008, 69, (9), 1354-1363.
28. KAYMAKCALAN K., AYHAN I.H., TULUNAY F.C. : Naloxone-induced or post-withdrawal abstinence signs in  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol-tolerant rats, *Psychopharmacology*, 1977, 55, 243-249.
29. HEISHMAN S.J., SINGLETON E.G., LIGUORI A. : Marijuana Craving Questionnaire : development and initial validation of a self-report instrument
30. HERRMANN E.S., COOPER Z.D., BEDI G., RAMESH D., REED S.C., COMER S.D., FOLTIN R.W., HANEY M. : Effects of zolpidem alone and in combination with nabilone on cannabis withdrawal and a laboratory model of relapse in cannabis users, *Psychopharmacology (Berl)*, 2016.  
PMID : 27085870
31. LEVIN K.H., COPERSINO M.L., HEISHMAN S.J. et al. : Cannabis withdrawal symptoms in nontreatment-seeking adult cannabis smokers, *Drug and Alcohol Dependence*, 2010, 111, (1-2), 120-127.
32. MILIN R., MANION I., DARE G., WALKER S. : Prospective assessment of cannabis withdrawal in adolescents with cannabis dependence : a pilot study, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2008, 47, (2), 174-178.  
Doi : 10.1097/chi.0b013e31815cdd73
33. NAVARRETE F., ARACIL-FERNANDEZ A., MANZANARES J. : Cannabidiol regulates behavioral alterations and gene expression changes induced by spontaneous cannabinoid withdrawal, *British Journal of Pharmacology*, 2018.  
Doi : 10.1111/bph.14226
34. POKORSKI I., CLEMENT N., PHUNG N., WELTMANM., FU S., COPELAND J. : Cannabidiol in the management of in-patient cannabis withdrawal : clinical case series, *Future Neurology*, 2017, 12, (3), 133-140.  
Doi : 10.2217/fnl-2016-0035
35. PREUSS U.W., WATZKE A.B., ZIMMERMANN J., WONG J.W., SCHMIDT C.O. : Cannabis withdrawal severity and short-term course among cannabis-dependent adolescent and young adult inpatients, *Drug and Alcohol Dependence*, 2010, 106, (2-3), 133-141.  
Doi : 10.1016/j.drugalcdep.2009.08.008

36. SCHUSTER R.M., FONTAINE M., NIP E., ZHANG H., HANLY A., EDEN EVINS A. : Prolonged cannabis withdrawal in young adults with lifetime psychiatric illness, *Preventive Medicine*, 2017.
- Doi : 10.1016/j.ypmed.2017.02.019
37. TAPERT S.F., GRANHOLM E., LEEDY N.G., BROWN S.A. : Substance use and withdrawal : neuropsychological functioning over 8 years in youth, *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2002, 8, 7, 873-883.
38. TSOU K., PATRICK S., WALKER J.M. : Physical withdrawal in rats tolerant to  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol precipitated by a cannabinoid receptor antagonist, *European Journal of Pharmacology*, 1995, 280, 13-15.
39. WAKEFORD A.G.P., WETZELL B.B., POMFREY R.L., CLASEN M.M., TAYLOR W.W., HEMPEL B.J., RILEY A.L. : The effects of cannabidiol (CBD) on  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) self-administration in male and female Long-Evans rats, *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2017, 25, (4), 242-248.
- Doi : 10.1037/pharm.0000135
40. VANDREY R.G., BUDNEY A.J., MOORE B.A., HUGHES J.R. : A cross-study comparison of cannabis and tobacco withdrawal, *The American Journal on Addictions*, 2005, 14, (1), 54-63.
- Doi : 10.1080/10550490899853
41. VORSPAN F., GUILLEM E., BLOCH V., BELLAIS L., SICOT R., NOBLE F., LEPINE J.-P., GORELIK D.A. : Syndrome de sevrage au cannabis dans une population de patients mono- et polydépendants (cannabis et opiacés), *L'Encéphale*, 2011, 37, (4), 266-272.
- Doi : 10.1016/j.encep.2010.12.007
42. WINSTON A.R. : LEA T., COPELAND J. : Lithium Carbonate in the management of cannabis withdrawal in humans : an open-label study, *Journal of Psychopharmacology*, 2009, 23, (1), 84-93.
- Doi : 10.1177/0269881108089584

## Traitement de la dépendance au Cannabis

1. ABAYOMI , ADELUFOSI A.O. : Psychosocial interventions for cannabis abuse and/or dependence among persons with co-occurring cannabis use and psychotic disorders (Protocol), *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Cochrane Library, John Wiley and Sons, Ltd, 2015
  2. BAKER A.L., HIDES L., LUBMAN D.I. : Treatment of cannabis use among people with psychotic or depressive disorders : a systematic review, *Journal of Clinical Psychiatry*, 2010, 71, (3), 247-254.
- Doi : 10.4088/JCP.09r05119gry
3. BALTER R.E., COOPER Z.D., HANEY M. : Novel Pharmacologic Approaches to Treating Cannabis Use Disorder, *Current Addiction Reports*, 2014, 1, (2), 137-143.
- Doi : 10.1007/s40429-014-0011-1
4. BENYAMINA A., LECACHEUX M., BLECHA L., REYNAUD M., LUKASIEWCZ M. : Pharmacotherapy and psychotherapy in cannabis withdrawal and dependence, *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2008, 8, (3), 479-491.
- Doi : 10.1586/14737175.8.3.479

5. BREZING C.A., CHOI C.J., PAVLICOVA M., BROOKS D., MAHONY A.L., MARIANI J.J., LEVIN F.R. : Abstinence and Reduced Frequency of Use are Associated With Improvements in Quality of Life Among Treatment-Seekers With Cannabis Use Disorder, *The American Journal on Addictions*, 2018, 27, (2), 101-107.  
Doi : 10.1111/ajad.12660
6. BUDNEY A.J., VANDREY R.G., STANGER C. : Pharmacological and psychosocial interventions for cannabis use disorders, *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2010, 32, (Suppl 1), 46-55.  
PMCID : PMC3690346
7. CHAUCHARD E., SEPTFONS A., CHABROL H. : Motivations for cannabis cessation, coping and adaptation strategies, and perceived benefits : impact on cannabis use relapse and abstinence, *L'Encéphale*, 2013, 39, (6), 385-392.  
Doi : 10.1016/j.encep.2013.03.008
8. CLAPPER J.R., MANGIERI R.A., PIOMELLI D. : The endocannabinoid system as a target for the treatment of cannabis dependence, *Neuropharmacology*, 2009, 56, Suppl 1, 235-243.  
Doi : 10.1016/j.neuropharm.2008.07.018
9. COOPER K., CHATTERS R., KALTENTHALER E., WONG R. : Psychological and psychosocial interventions for cannabis cessation in adults : a systematic review short report, *Health Technology Assessment*, 2015, 19, (56), 1-130.  
Doi : 10.3310/hta19560
10. DANOVITCH I., GORELICK D.A. : State of the art treatments for cannabis dependence, *Psychiatric Clinics of North America*, 2012, 35, (2), 309-326.  
Doi : 10.1016/j.psc.2012.03.003
11. DAVIES M.L., POWERS M.B., HANDELSMAN P., MEDINA J.L., ZVOLENSKY M., SMITS J.A. : Behavioral therapies for treatment-seeking cannabis users : a meta-analysis of randomized controlled trials, *Evaluation & the Health Professions*, 2015, 38, (1), 94-114.  
Doi : 10.1177/0163278714529970
12. DENIS C., LAVIE E., FATSEAS M., AURIACOMBE M. : Psychotherapeutic interventions for cannabis abuse and/or dependence in outpatient settings, *Cochrane Database Systematic Review*, 2006, update 2013, (3), CD005336.
13. ESTINGOY P. L'abstinence cannabique : un enjeu pour la réhabilitation, *Annales Médico-Psychologiques*, 2018, 176, 84-88.  
Doi : 10.1016/j.amp.2017.11.006
14. GATES P.J., SABIONI P., COPELAND J., Le FOLL B., GOWING L. : Psychosocial interventions for cannabis use disorder, *Cochrane Database Systematic Review*, 2016, (5), CD005336.  
Doi : 10.1002/14651858.CD005336.pub4
15. HART C.L. : Increasing treatment options for cannabis dependence : a review of potential pharmacotherapies, *Drug and Alcohol Dependence*, 2005, 80, (2), 147-159.
16. HJORTHØJ C., FOHLMANN A., NORDENTHOFT M. : Treatment of cannabis use disorders in people with schizophrenia spectrum disorders – a systematic review, *Addictive Behaviors*, 2009, 34, (6-7), 520-525.  
Doi : 10.1016/j.addbeh.2009.02.001
17. HOCH E., PREUSS U.W., FERRI M., SIMON R. : Digital Interventions for Problematic Cannabis Users in Non-Clinical Settings : Findings from a Systematic Review and Meta-Analysis, *European Addiction Review*, 2016, 22, 233-242.

- Doi : 10.1159/000445716
18. HSER Y.I., MOONEY L.J., HUANG D., ZHU Y., TOMKO R.L., McCLURE E., CHOU C.P., GRAY K.M. : Reductions in cannabis use are associated with improvements in anxiety, depression, and sleep quality, but not quality of life, *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2017, 81, 53-58.  
 Doi : 10.1016/j.sat.2017.07.012
19. JUSTINOVA Z., MASCIA P., WU H.Q., SECCI M.E., RHEDI G.H., PANLILIO L.V., SCHERMA M., BARNES C., PARASHOS A., ZARA T., ..., GOLBERG S.R. : Reducing cannabis abuse and preventing relapse by enhancing endogenous brain levels of kynurenic acid, *Nature Neuroscience*, 2013, 16, (11), 1652-1561.  
 Doi : 10.1038/nrn.3540
20. LUNDQVIST T., ERICSSON D. : A treatment manual for chronic cannabis users, in "*Cognitive dysfunctions in chronic cannabis users observed during treatment, an integrative approach*", Lundqvist T., Stockholm, Almqvist & Wiksell International, 19951995
21. MARSHALL K., GOWING L., ALI R., Le FOLL B. : Pharmacotherapies for cannabis dependence, *Cochrane Database Systematic Review*, 2014, 12:CD008940.  
 Doi : 10.1002/14651858
22. NIELSEN S., GOWING L., SABIONI P., Le FOLL B. : Pharmacotherapies pour la dépendance au Cannabis, *Cochrane Systematic Review*, Cochrane Library.
23. NIELSEN S., SABIONI P., GOWING L., Le FOLL B. : Pharmacotherapies for Cannabis Use Disorders: Clinical Challenges and Promising Therapeutic Agents, *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2019.  
 Doi : 10.1007/164\_2019\_258
24. NORDSTROM B.R., LEVIN F.R. : Treatment of cannabis use disorders : a review of the literature, *The American Journal on Addictions*, 2007, 16, (5), 331-342.  
 Doi : 10.1080/10550490701525665
25. OLmos A., TIRADO-MUNOZ J., FARRE M., TORRENS M. : The efficacy of computerized interventions to reduce cannabis use : A systematic review and meta-analysis, *Addictive Behaviors*, 2017, 1-9.  
 Doi : 10.1016/j.addbeh.2017.11.045
26. PACEK L.R., VANDREY R. : Cannabis use history and characteristics of quit attempts : a comparison study of treatment-seeking and non-treatment-seeking cannabis users, *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2014, 22, (6), 517-523.  
 Doi : 10.1037/a0037791
27. PIOMELLI D. : The endogenous cannabinoid system and the treatment of marijuana dependence, *Neuropharmacology*, 2004, 47, Suppl 1, 359-367.  
 PMID : 15464150
28. RAMESH D., HANEY M. : Treatment of Cannabis Use Disorders, Chapter 22, in N. el-Guebaly et al. (eds.), "*Textbook of Addiction Treatment : International Perspectives*", Springer-Verlag Italia 2015.  
 Doi : 10.1007/978-88-470-5322-9\_14
29. RIGTER H., PELC I., TOSSMANN P., PHAN O., GRICHTING E., HENDRIKS V., ROWE C. : INCANT : a transnational randomized trial of multidimensional family therapy versus treatment as usual for adolescents with cannabis use disorder, *BMC Psychiatry*, 2010, 10, 28.  
 Doi : 10.1186/1471-244X-10-28

30. SLOAN M.E., GOWIN J.L., RAMCHANDANI V.A., HURD Y.L., Le FOLL B. : The endocannabinoid system as a target for addiction treatment : Trials and tribulations, *Neuropharmacology*, 2017, 124.  
Doi : 10.1016/j.neuropharm.2017.05.031
31. VANDREY R., HANEY M. : Pharmacotherapy for cannabis dependence : how close are we ?, *CNS Drugs*, 2009, 23, (7), 543-553.  
Doi : 10.2165/00023210-200923070-00001
32. WEINSTEIN A.M., GORELICK D.A. : Pharmacological treatment of cannabis dependence, *Current Pharmaceutical Design*, 2011, 17, (14), 1351-1358.  
PMCID : PMC3171994

### **Cannabidiol :**

1. CLEIREC G., POLOMENI P. : Le Cannabidiol, l'autre cannabinoïde présent dans le cannabis : une piste thérapeutique prometteuse ?, *Revue SWAPS*, 2019, n°90, "Du Cannabis Thérapeutique à la Régulation".  
<http://vih.org/20190520/cannabidiol-lautre-canabinoide-present-cannabis-piste-therapeutique-prometteuse/141891>
2. GARCIA-GUTIERREZ M.S., NAVARRETE F., VIUDEZ-MARTINEZ A., GASPARYAN A., CAPARROS E., MANZANARES J. : Cannabidiol and Cannabis Use Disorder, Chapter in book "*Cannabis Use Disorders*", 2018, 31-42.  
Doi : 10.1007/978-3-319-90365-1\_5
3. SOLOWIJ N., BROYD S.J., BEALE C., PRICK J.A., GREENWOOD L.M., van HELL H., SUO C., GALETTIS P., PAI N., FU S., CROFT R.J., MARTIN J.H., YÜCEL M. : Therapeutic Effects of Prolonged Cannabidiol Treatment on Psychological symptoms and Cognitive Function in Regular Cannabis Users : A Pragmatic Open-Label Clinical trial, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2018, 3, (1), 21-34.  
Doi : 10.1089/can.2017.0043

### **Nabiximol (Sativex®) :**

1. LINTZERIS N., BHARDWAJ A., MILLS L., DUNLOP A., COPELAND J., McGREGOR I., BRUNO R., GUGUSHEFF J., .... KEVIN R., ALLSOP D. : Agonist Replacement for Cannabis Dependence (ARCD) study group : Nabiximols for the Treatment of Cannabis Dependence : A Randomized Clinical Trial, *JAMA Internal Medicine*, 2019.  
Doi : 10.1001/jamainternmed.2019.1993
2. TRIGO J.M., SOLIMAN A., STAIOS G., QUILTY L., FISCHER B., GEORGE T.P., REHM J., SELBY P., BARNES A.J., HUESTIS M.A., Le FOLL B. : Sativex Associated with Behavioral-Relapse Prevention Strategy as Treatment for Cannabis Dependence : A Case Series, *Journal of Addiction Medicine*, 2016, 10, (4), 274-279.  
Doi : 10.1097/ADM.0000000000000229
3. TRIGO J.M., LAGZDINS D., REHM J., SELBY P., GAMALEDDIN I., FISCHER B., BARNES A.J., HUESTIS M.A., Le FOLL B. : Effects of fixed or self-titrated dosages of Sativex on cannabis withdrawal and cravings, *Drug and Alcohol Dependence*, 2016, 161, 298-306.  
Doi : 10.1016/j.drugalcdep.2016.02.020

4. TRIGO J.M., SOLIMAN A., QUILTY L.C., FISCHER B., REHM J., SELBY P., BARNES A.J., HUESTIS M.A., GEORGE T.P., STREINER D.L., STAIOS G., Le FOLL B. : Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence : a pilot randomized clinical trial, *PLOS One*, January 31, 2018.  
Doi : 10.1371/journal.pone.0190768

### Dronabinol / Nabilone :

1. BEDI G., COOPER Z.D., HANEY M. : Subjective, cognitive and cardiovascular dose-effect profile of nabilone and dronabinol in marijuana smokers, *Addiction Biology*, 2013, 18, (5), 872-881.  
Doi 10.1111/j.1369-1600.2011.00427.x
2. HERMANN E.S., COOPER Z.D., BEDI G., RAMESH D., REED S.C., COMER S.D., FOLTIN R.W., HANEY M. : Effects of zolpidem alone and in combination with nabilone on cannabis withdrawal and a laboratory model of relapse in cannabis users, *Psychopharmacology (Berl.)*, 2016.
3. HILL K.P., PALASTRO M.D., GRUBER S.A., FITZMAURICE G.M., GREENFIELD S.F., LUKAS S.E., WEISS R.D. : Nabilone pharmacotherapy for cannabis dependence : A randomized, controlled pilot study, *The American Journal on Addiction*, 2017, 26, (8), 795-801.  
Doi : 10.1111/ajad.12622
4. LEVIN F.R., KLEBER H.D. : Use of dronabinol for cannabis dependence : two case reports and review, *American Journal of Addiction*, 2008, 17, 2, 161-164.  
Doi : 10.1080/10550490701861177
5. LEVIN F.R., MARIANI J.J. et al. : Dronabinol for the Treatment of Cannabis Dependence : A randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled trial, *Drug and Alcohol Dependence*, 2011, 116, (1-3), 142-150.
6. LEVIN F.R., MARIANI J.J., PAVLICOVA M., BROOKS D., GLASS A., MAHONY A., NUNES E.V., BISAGA A., DAKWAR E., CARPENTER K.M., SULLIVAN M.A., CHOI J.C. : Dronabinol and lofexidine for cannabis use disorder : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Drug and Alcohol Dependence*, 2016, 159, 53-60.  
Doi : 10.1016/j.drugalcdep.2015.11.025
7. LILE J.A., KELLY T.H., HAYS L.R. : Separate and combined effects of the cannabinoid agonists nabilone and delta9-THC, *Drug and Alcohol Dependence*, 2011, 116, (1-3), 86-92.  
Doi : 10.1016/j.drugalcdep.2010.11.019
8. SCHLIENZ N.J., LEE D.C., STITZER M.L., VANDREY R. : The effect of high-dose dronabinol (oral THC) maintenance on cannabis self-administration, *Drug and Alcohol Dependence*, 2017, 187, 254-260.  
Doi : 10.1016/j.drugalcdep.2018.02.022
9. VANDREY R., STITZER M.L., MINTZER M.Z., HUESTIS M.A., MURRAY J.A., LEE D. : The Dose Effects of Short-Term Dronabinol (Oral THC) Maintenance in Daily Cannabis Users, *Drug and Alcohol Dependence*, 2013, 128, (1-2), 64-70.  
Doi : 10.1016/j.drugalcdep.2012.08.001

#### **Annexe 4 :**

### **Cannabinoïdes et dépendance à l'alcool**

1. ADEJUMO A.C., AJAYI T.O., ADEGBALA O.M., ADEJUMO K.L., ALLIU S., AKINJERO A.M., ONYEAKUSI N.E., OJELABI O., BUKONG T.N. : Cannabis use is associated with reduced prevalence of progressive stages of alcoholic liver diseases, *Liver International*, 2018.  
Doi : 10.1111/liv.13696
2. De TERNAY J., NAASSILA M., NOURREDINE M., LOUVET A., BAILLY F., SESCOUSSE G., MAURAGE P., COTTENCIN O., CARRIERI P.M., ROLLAND B. : Therapeutic Prospects of Cannabidiol for Alcohol Use Disorder and Alcohol-Related Damages on the Liver and the Brain, *Frontiers in Pharmacology*, 2019, Vol 10, Article 627.  
Doi : 10.3389/fphar.2019.00627
3. HAY E.A., McEWAN A., WILSON D., BARRETT P., D'AGOSTINO G., PERTWEE R.G., MacKENZIE A. : Disruption of an enhancer associated with addictive behaviour within the cannabinoid receptor-1 gene suggests a possible role in alcohol intake, cannabinoid response and anxiety-related behaviour, *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 109, 104407.  
Doi : 10.1016/j.psyneuen.2019.104407
4. HUNGUND B.L., BASAVARAJAPPA B.S. : Role of endocannabinoids and cannabinoid CB1 receptors in alcohol-related behaviors, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2004.  
Doi : 10.1196/annals.1316.064
5. LAU N., SALES P., AVERILL S., MURPHY F., SATO S.O., MURPHY S. : A safer alternative : Cannabis substitution as harm reduction, *Drug and Alcohol Review*, 2015, 34, (6), 654-659.  
Doi : 10.1111/dar.12275
6. LIPUT D.J., HAMMEL D.C., STINCHCOMB A.L., NIXON K. : Transdermal Delivery of Cannabidiol Attenuates Binge Alcohol-Induced Neurodegeneration in a rodent Model of an Alcohol Use Disorder, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2013, 111, 120-127.  
Doi : 10.1016/j.pbb.2013.08.013
7. LIPUT D.J., PAULY J.R., STINCHCOMB A.L., NIXON K. : Binge Alcohol Exposure Transiently Changes the Endocannabinoid System : A Potential Target to Prevent Alcohol-Induced Neurodegeneration, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017, 2, 1, 133-138.  
Doi : 10.1089/can.2017.0006
8. LUCAS P., WALSH Z., CROSBY K., CALLAWAY R., BELLE-ISLE L., KAY R., CAPLER R., HOLTZMAN S. : Substituting cannabis for prescription drugs, alcohol and other substances among medical cannabis patients : The impact of contextual factors, *Drug and Alcohol Review*, 2015.  
Doi : 10.1111/dar.12323
9. MIKURYA T.H. : Cannabis as a Substitute for Alcohol : A harm-Reduction Approach, *Journal of Cannabis Therapeutics*, 2004, vol 4, 79-93.  
Doi : 10.1300/J175v04n01\_04
10. REIMAN A. : Cannabis as a substitute for Alcohol and other Drugs, *Harm Reduction Journal*, 2009, 6, 35, 1-5.

Doi : 10.1186/1477-7517-6-35

11. SKALISKY J., LEICKLY E., OLUWOYE O., McPherson S.M., SREBNIK D., ROLL J.M., RIES R.K., McDONELL M.G. : Prevalence and Correlates of Cannabis Use in Outpatients with Serious Mental Illness receiving treatment for Alcohol Use Disorders, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017, 2, 1, 133-138.  
Doi : 10.1089/can.2017.0006
12. TURNA J., SYAN S.K., FREY B.N., RUSH B., COSTELLO M.J., WEISS M., McKILLOP J. : Cannabidiol as a Novel Candidate Alcohol Use Disorder Pharmacotherapy : A Systematic Review, *Alcoholism : Clinical and Experimental Research*, 2019, 1-14.  
Doi : 10.1111/acer.13964
13. VIUDEZ-MARTINEZ A., GARCIA-GUTIERREZ M.S., NAVARRON C.M., MORALES-CALERO M.I., NAVARRETE F., TORRES-SUAREZ A.I. et al. : Cannabidiol reduces ethanol consumption, motivation and relapse in mice, *Addiction Biology*, 2018, 23, (1), 154-164.
14. VIUDEZ-MARTINEZ A., GARCIA-GUTIERREZ M.S., MANZANARES J. : Gender differences in the effects of cannabidiol on ethanol binge drinking in mice, *Addiction Biology*, 2019, e12765, 1-14..  
Doi : 10.1111/adb.12765

## Annexe 5 :

### Cannabinoïdes et dépendance à la cocaïne

1. ADAMCZYK P., MISZKIEL J., McCREARY A.C., FILIP M., PAPP M., PRZEGALINSKI E. : The effects of cannabinoid CB1, CB2 and vanilloid TRPV1 receptor antagonists on cocaine addictive behavior in rats, *Brain Research*, 2012, 1444, 45-54.  
Doi : 10.1016/j.brainres.2012.01.030
2. AHARONOVICH E., GARAWI F., BISAGA A., BROOKS D., RABY W.N., RUBIN E., NUNES E.V., LEVIN F.R. : Concurrent cannabis use during treatment for comorbid ADHD and cocaine dependence : effects on outcome, *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 2006, 32, (4), 629-635.  
Doi : 10.1080/00952990600919005
3. ARACIL-FERNANDEZ A., TRIGO J.M., GARCIA-GUTIERREZ M.S., ORTEGA-ALVARO A., TERNIANOV A., NAVARRO D., ROBLEDO P., BERBEL P., MALDONADO R., MANZANARES J. : Decreased Cocaine Motor Sensitization and Self-Administration in Mice Overexpressing Cannabinoid CB2 receptors, *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37, 1749-1763.  
Doi : 10.1038/npp.2012.22
4. ARNOLD J. : The role of endocannabinoid transmission in cocaine addiction, *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 2005, 81, (2), 396-406.  
Doi : 10.1016/j.pbb.2005.02.015
5. CALPE-LÓPEZ C., GARCIA-PARDO M.P., AGUILAR M.A. : Cannabidiol Treatment Might Promote Resilience to Cocaine and Methamphetamine Use Disorders : A Review of Possible Mechanisms, *Molecules*, 2019, 24, 2583.  
Doi : 10.3390/molecules24142583
6. FILIP M., GOLDA A., ZANIEWSKA M., McCREARY A.C., NOWAK E., KOLASIEWICZ W., PRZEGALINSKI E. : Involvement of cannabinoid CB1 receptors in drug addiction : effects of rimonabant on behavioral responses induced by cocaine, *Pharmacological Reports*, 2006, 58, 806-819.
7. FISHER B., KUGANESAN S., GALLASSI A., MALCHER-LOPES R., van den BRINK W., WOOD E. : Addressing the stimulant treatment gap : a call to investigate the therapeutic benefit potential of cannabinoids for crack-cocaine use, *International Journal of Drug Policy*, 2015, 26, 1177-1182.  
Doi : 10.
8. GALAJ E., BI G.-H., YANG H.-J., XI Z.-X. : Cannabidiol attenuates the rewarding effects of cocaine in rats by CB2, 5-HT<sub>1A</sub> and TRPV1 receptor mechanisms, *Neuropharmacology*, 2020, 167, 107740.  
Doi : 10.1016/j.neuropharm.2019.107740
9. GASPARYAN A., NAVARRETE F., RODRIGUEZ-ARIAS M., MINARRO J., MANZANARES J. : Cannabidiol Modulates Behavioural and Gene expression Alterations Induced by Spontaneous Cocaine Withdrawal, *Neurotherapeutics*, 2021, 18, 615-623.  
Doi : 10.1007/s13311-020-00976-6
10. GREEN C., SCHMITZ J., LINDSAY J., PEDROZA C., LANE S., AGNELLI R., KJOME K., MOELLER F.G. : The influence of baseline marijuana use on treatment of cocaine

- dependence : application of an informative-priors Bayesian approach, *Frontiers in Psychiatry*, 2012, Vol 3, Article 93, 1-10.  
 Doi : 10.3389/fpsyg.2012.00092
11. LABIGALINI E. Jr, RODRIGUES L.R., Da SILVEIRA D.X. : Therapeutic use of cannabis by crack addicts in Brazil, *Journal of Psychoactive Drugs*, 1999, 31, (4), 451-455.
  12. LUJAN M.A., CANTACORPS L., VALVERDE O. : The Pharmacological reduction of hippocampal neurogenesis attenuates the protective effects of cannabidiol on cocaine voluntary intake, *Addiction Biology*, 2019, e12778.  
 Doi : 10.1111/adb.12778
  13. MAHMUD A., GALLANT S., SEDKI F., D'CUNHA T., SHALEV U. : Effects of an acute cannabidiol treatment on cocaine self-administration and cue-induced cocaine seeking in male rats, *Journal of Psychopharmacology*, 2017, 31, (1), 96-104.  
 Doi : 10.1177/0269881116667706
  14. McREYNOLDS J.R. et al. : CB1 receptor antagonism blocks stress-potentiated reinstatement of cocaine seeking in rats, *Psychopharmacology* (Berlin), 2015 Oct 12.
  15. MEREU M., TRONCI V., CHUN L.E., THOMAS A.M., GREEN J.L., KATZ J.L., TANDA G. : Cocaine-induced endocannabinoid release modulates behavioral and neurochemical sensitization in mice, *Addiction Biology*, 2015, 20, (1), 91-103.  
 Doi : 10.1111/adb.12080
  16. MONGEAU-PERUSSE V., BRISSETTE S., BRUNEAU J., CONROD P., DUBREUCQ S., GAZIL G., STIP E., JUTRAS-ASWAD D. : Cannabidiol as a treatment for craving and relapse in individuals with cocaine use disorder : a randomized placebo-controlled trial, *Addiction*, 2021, 116, (9), 1-12.  
 Doi : 10.1111/add.15417
  17. PARKER L.A., BURTON P., SORGE R.E., YAKIWCHUK C., MECHOULAM R. : Effect of low doses of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the extinction of cocaine-induced and amphetamine-induced conditioned place preference learning in rats, *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, 175, (3), 360-366.  
 Doi : 10.1007/s00213-004-1825-7
  18. RODRIGUES L.A., CAROBA M.E.S., TABA F.K., FILEV R., GALLASSI A.D. : Evaluation of the potential use of cannabidiol in the treatment of cocaine use disorder : A systematic review, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2020, 196, 172982,  
 Doi : 10.1016/j.pbb.2020.172982
  19. SOCIAS M.E., KERR T., WOOD E., DONG H., LAKE S., HAYASHI K., DeBECK K., JUTRAS-ASWAD D., MONTANER J., MILLOY M.-J. : Intentional cannabis use to reduce crack cocaine use in a Canadian setting : a longitudinal analysis, *Addiction Behaviors*, 2017, 72, 138-143.  
 Doi : 10.1016/j.addbeh.2017.04.006
  20. TANDA G. : Modulation of the Endo-Cannabinoid System : Therapeutic Potential Against Cocaine Dependence, *Pharmacological Research*, 2007, 56, (5), 406-417.
  21. VILELA L. R., FERREIRA GOMIDES L., DAVID B.A., ANTUNES M.M., BARROS DINIZ A., de ARAUJO MOREIRA F., MENEZES B.G. : Cannabidiol Rescues Acute Hepatic Toxicity and Seizure Induced by Cocaine, *Mediators of Inflammation*, Hindawi Publishing Corporation, 2015, Article ID 523418, 12 p.  
 Doi : 10.1155/2015/523418
  22. VLACHOU S., NOMIKOS G.G., PANAGIS G. : WIN 55,212-2 decreases the reinforcing actions of cocaine through CB1 cannabinoid receptor stimulation, *Behavioural Brain Research*, 2003, 141, 215-222.

PII : S0166-4328(2)00370-4

23. XI Z.-X., GILBERT J.G., PENG X.-Q., PAK A.C., LI X., LI X., GARDNER E.L. : Cannabinoid CB1 receptor antagonist AM251 inhibits cocaine-primed relapse in rats : role of glutamate in the nucleus accumbens, *The Journal of Neuroscience*, 2006, 26, (33), 8531-8536.  
Doi : 10.1523/JNEUROSCI.0726-6.2006
24. XI Z.-X., PENG X.-Q., LI X., SONG R., ZHANG H., LIU Q.-R., YANG H.-J., BI G.-H., LI J., GARDNER E.L. : Brain Cannabinoid CB2 Receptors Modulate Cocaine's Actions in Mice, *Nature Neuroscience*, 2012, 14, (9), 1160-1166.  
Doi : 10.1038/nn.2874

## Annexe 6 :

### Cannabinoïdes et dépendance aux amphétamines

1. ANGGADIREDJA K., NAKAMICHI M., HIRANITA T., TANAKA H., SHOYAMA Y., WATANABE S., YAMAMOTO T. : Endocannabinoid system modulates relapse to methamphetamine seeking : possible mediation by the arachidonic acid cascade, *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29, (8), 1470-1478.  
Doi : 10.1038/sj.npp.1300454
2. BOCTOR S.Y., MARTINEZ J.L., KOEK W., FRANCE C.P. : The cannabinoid CB1 receptor antagonist AM251 does not modify methamphetamine reinstatement of responding, *European Journal of Pharmacology*, 2007, 571, (1), 39–43.
3. CALPE-LÓPEZ C., GARCIA-PARDO M.P., AGUILAR M.A. : Cannabidiol Treatment Might Promote Resilience to Cocaine and Methamphetamine Use Disorders : A Review of Possible Mechanisms, *Molecules*, 2019, 24, 2583.  
Doi : 10.3390/molecules24142583
4. CASTELLI M.P., MADEDDU C., CASTI A., CASU A., CASTI P., SCHERMA M., FATTORI L., FADDA P., ENNAS M.G. : Delta9-Tetrahydrocannabinol Prevents Methamphetamine-Induced Neurotoxicity, *PLoS One*, 2014, 9, 5, e98079.  
Doi : 10.1371/journal.pone.0098079
5. GONZALEZ R., RIPPETH J.D., CAREY C.L., HEATON R.K., MOORE D.J., SCHWEINSBURG B.C., CHERNER M., GRANT I. : Neurocognitive performance of methamphetamine users discordant for history of marijuana exposure, *Drug and Alcohol Dependence*, 2004, 76, (2), 181-190.  
Doi : 10.1016/j.drugalcdep.2004.04.014
6. HAY G.L., BARACZ S.J., EVERETT N.A., ROBERTS J., COSTA P.A., ARNOLD J.C., McGREGOR I.S., CORNISH J.L. : Cannabidiol treatment reduces the motivation to self-administer methamphetamine and methamphetamine-primed relapse in rats, *Journal of Psychopharmacology*, 2018, 32, (12), 1369-1378.  
Doi : 10.1177/0269881118799954
7. KARIMI-HAGHIGHI S., HAGHPARAST A., BESHESTI S. : Cannabidiol inhibits priming-induced reinstatement of methamphetamine in REM sleep deprived rats, *Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2017.  
Doi : 10.1016/j.pnpbp.2017.08.022
8. PARKER L.A., BURTON P., SORGE R.E., YAKIWCHUK C., MECHOULAM R. : Effect of low doses of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the extinction of cocaine-induced and amphetamine-induced conditioned place preference learning in rats, *Psychopharmacology (Berl.)*, 2004, 175, (3), 360-366.  
Doi : 10.1007/s00213-004-1825-7
9. RENARD J., LOUREIRO M., ROSEN L.G., ZUNDER J., de OLIVEIRA C., SCMID S., RUSHLOW W.J., LAVIOLETTE S.R. : Cannabidiol Counteracts Amphetamine-Induced Neuronal and Behavioral Sensitization of the Mesolimbic Dopamine Pathway through a Novel mTOR/p70S6 Kinase Signaling Pathway, *The Journal of Neurosciences*, 2016, 36, (18), 5160-5169.  
Doi : 10.1523/JNEUROSCI.3387-15.2016
10. SCHINDLER C.W., PANLILIO L.V., GILMAN J.P., JUSTINOVA Z., VEMURI K., MAKRIYANNIS A., GOLDBERG S.R. : Effects of cannabinoid-receptor antagonists on

maintenance and reinstatement of methamphetamine self-administration in rhesus monkeys, *European Journal of Pharmacology*, 2010, 633, (1-3), 44-49.  
Doi : 10.1016/j.ejphar.2010.02.005

11. SHEN B., ZHANG D., ZENG X., GUAN L., YANG G., LIU L., HUANG J., LI S., LI L. : Cannabidiol inhibits methamphetamine-induced dopamine release via modulation of the DRD1MeCP2-BDNF-TrkB signaling pathway, *Psychopharmacology (Berl.)*, 2022.  
Doi : 10.1007/s00213-021-06051-y
12. VALVASSORI S.S., ELIAS G., de SOUZA B., PETRONILHO F., DAL-PIZZOL F., KAPCZINSKI F., TRZESNIAK C., TUMAS V., DURSUN S., CHAGAS M.H., HALLAK J.E., ZUARDI A.W., QUEVEDO J., CRIPPA J.A. : Effects of cannabidiol on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania, *Journal of Psychopharmacology*, 2009.  
PMID : 19939866

## Annexe 7 :

### Cannabinoïdes et dépendance aux opiacés

1. BEFORT K. : Interactions of the opioid and cannabinoid systems in reward : Insights from knockout studies, *Frontiers in Pharmacology*, 2015, 6, art 6, 1-15.  
Doi : 10.3389/fphar.2015.00006
2. BIGAND T., ANDERSON C.L., ROBERTS M.L., SHAW M.R., WILSON M. : Benefits and adverse effects of cannabis use among adults with persistent pain, *Nursing Outlook*, 2019, 67, 223-231.  
Doi : 10.1016/j.outlook.2018.12.014
3. BISAGA A., SULLIVAN M.A., GLASS A., MISHLEN K., PAVLICOVA M., HANEY M., RABY W.N., LEVIN F.R., CARPENTER K.M., MARIANI J.J., NUNES E.V. : The effects of Dronabinol during detoxification and the initiation of treatment with extended release naltrexone, *Drug and Alcohol Dependence*, 2016, 154, 38-45.  
Doi : 10.1016/j.drugalcdep.2015.05.013
4. BOEHNKE K.F., LITINAS E., CLAUW D.J. : Medical Cannabis Use Is Associated with Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients with Chronic Pain, *Journal of Pain*, 2016.  
Doi : 10.1016/j.jpain.2016.03.002
5. BRAIDA D., POZZI M., CAVALLINI R., SALA M. : Conditioned place preference induced by the cannabinoid agonist CP 55,940 : interaction with the opioid system, *Neuroscience*, 2001, 104, (4), 923-926.  
PMID : 11457579
6. BUDNEY A.J., BICKEL W.K., AMASS L. : Marijuana use and treatment outcome among opioid-dependent patients, *Addiction*, 1998, 93, 493-503.  
PMID : 9684388.
7. CADONI C., PISANU A., SOLINAS M., ACQUAS E., Di CHIARA G. : Behavioural sensitization after repeated exposure to Delta 9-tetrahydrocannabinol and cross-sensitization with morphine, *Psychopharmacology (Berl.)*, 2001, 158, 259-266.  
PMID : 11713615
8. CAMPBELL G., HALL W.D., PEACOCK A., LINTZERIS N., DEGENHARDT L. et al. : Cannabis use, pain and prescription opioid use in people living with chronic non-cancer pain : Findings from a four-year prospective cohort, *Lancet Public Health*, 2018, 3, (7): e341-e350.  
Doi : 10.1016/S2468-2667(18)30110-5.
9. CAMPBELL G., HALL W.D., NIELSEN S. : What does the ecological and epidemiological evidence indicate about the potential for cannabinoids to reduce opioid use and harms ? A comprehensive review, *International Review of Psychiatry*, 2018, 1-16.  
Doi : 10.1080/09540261.2018.1509842
10. CAPANO A., WEAVER R., BURKMAN E. : Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients : a prospective cohort study, *Postgraduate Medicine*, 2020, 132, 1, 56-61.  
Doi : 10.1080/00325481.2019.1685298

11. CHESHER G.B., JACKSON D.M. : The quasi morphine withdrawal syndrome: Effect of cannabinol, cannabidiol and tetrahydrocannabinol, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 1985, 23, 13-15.
12. CICHEWICZ D.L., WELCH S.P. : Modulation of oral morphine antinociceptive tolerance and naloxone-precipitated withdrawal signs by oral Delta 9-tetrahydrocannabinol, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003, 305, (3), 812-817.
13. CICHEWICZ D.L., McCARTHY E.A. : Antinociceptive synergy between delta(9)-tetrahydrocannabinol and opioids after oral administration, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic*, 2003, 304, (3), 1010-5.
14. CLEM S.N., BIGAND T.L., WILSON M. : Cannabis Use Motivations among Adults Prescribed Opioids for Pain versus Opioid Addiction, *Pain Management Nursing*, 2019, 1-5.  
Doi : 10.1016/j.pmn.2019.06.009
15. COOPER Z.D., BEDI G., RAMESH D., BALTER R., COMER S.D., HANEY M. : Impact of co-administration of oxycodone and smoked cannabis on analgesia and abuse liability, *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43, (10), 2046-2055.  
Doi : 10.1038/s41386-018-0011-2
16. Del ARCO I., NAVARRO M.; BILBAO A., FERRER B., PIOMELLI D., RODRIGUEZ de FONSECA F. : Attenuation of spontaneous opiate withdrawal in mice by the anandamide transport inhibitor AM404, *European Journal of Pharmacology*, 2002, 454, (1), 103-104.
17. FREDERICKSON R.C., HEWES C.R., AIKEN J.W. : Correlation between the in vivo and an in vitro expression of opiate withdrawal precipitated by naloxone : their antagonism by I-(-)-delta9-tetrahydrocannabinol, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1976, 199, (2), 375-384.  
PMID : 988178
18. GRIFFITH C., La FRANCE B. : The Benefits and Effects of Using Marijuana as a Pain Agent to Treat Opioid Addiction, *Journal of Hospital & Medical Management*, 2018, 4, n°2:7, 1-4.  
Doi : 10.4172/2471-9781.100051
19. HERMANN D., KLAGEES E., WELZEL H. et al. : Low efficacy of non-opioid drugs in opioid withdrawal symptom, *Addiction Biology*, 2005, 10, 2, 165-169.
20. HURD Y.L., YOON M., MANINI A.F., HERNANDEZ S., OLMEDO R., OSTMAN M., JUTRAS-ASWAD D. : Early Phase in the Development of Cannabidiol as a Treatment for Addiction : Opioid Relapse Takes Initial Center Stage, *Neurotherapeutics*, 2015, 12, 807-815.  
Doi : 10.1007/s13311-015-0373-7
21. HURD Y.L., SPRIGGS S., ALISHAYEV J., WINDEL G., GURGOV K., KUDRICH C., OPRESCU A.M., SALSITZ E. : Cannabidiol for the Reduction of Clue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals with Heroin Use Disorder : A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial, *AJP in Advance*, 2019, 1-12.  
Doi : 10.1176/appi.ajp.2019.18101191
22. HUTCHISON K.E., HAGERTY S.L., GALINKIN J., BRYAN A.D., BIDWELL L.C. : Cannabinoids, Pain, and Opioid Use Reduction : The Importance of Distilling and Disseminating Existing Data, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2019, 4, (3), 158-164.  
Doi : 10.1089/can.2018.0052

23. IYER V., SLIVICKI R.A., THOMAZ A.C., CRYSTAL J.D., MACKIE K., HOHMANN A.G. : The cannabinoid CB<sub>2</sub> receptor agonist LY2828360 synergizes with morphine to suppress neuropathic nociception and attenuates morphine reward and physical dependence, *European Journal of Pharmacology*, 2020, 886, 173544, 1-15.  
Doi : 10.1016/j.ejphar.2020.173544
24. KATSIDONI V. et al. : Cannabidiol inhibits the reward-facilitating effect of morphine : involvement of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the dorsal raphe nucleus, *Addiction Biology*, 2013, 18, 2, 286-296.  
Doi : 10.1111/j.1369-1600.2012.00483.x
25. LEDENT C., VALVERDE O., COSSU G., PETITET F., AUBERT J. F., BESLOT F., BOHME G.A., IMPERATO A., PEDRAZZINI T., ROQUES, B.P., VASSART, G., FRATTA W., PARMENTIER M. : Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB<sub>1</sub> receptor knockout mice, *Science*, 1999, 283, 401-404.
26. LEM S.N., BIGAND T., WILSON M. : Cannabis Use Motivations among Adults Prescribed Opioids for Pain versus Opioid, *Addiction*, 2019.
27. LICHTMAN A.H., SHEIKH S.M., LOH H.H., MARTIN B.R. : Opioid and Cannabinoid Modulation of Precipitated Withdrawal in Δ9-Tetrahydrocannabinol and Morphine-Dependent Mice, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2001, 298, (3), 1007-1014.
28. LUCAS P., WALSH Z. : Medical cannabis access, use, and substitution for prescription opioids and other substances : a survey of authorized medical cannabis patients, *International Journal of Drug Policy*, 2017, 42, 30-35.
29. MANINI A.F., YIANNOULOS G., BERGAMASCHI M.M., HERNANDEZ S., OLMEDO R., BARNES A.J., et al. : Safety and Pharmacokinetics of Oral Cannabidiol When Administered Concomitantly with Intravenous Fentanyl in Humans, *Journal of Addiction Medicine*, 2015, 9, (3), 204-210.  
Doi : 10.1097/ADM.0000000000000118
30. MANWELL L.A., MALLET P.E. : Comparative effects of pulmonary and parenteral Δ9-tetrahydrocannabinol exposure on extinction of opiate-induced conditioned aversion in rats, *Psychopharmacology*, 2014, 1-11.  
Doi : 10.1007/s00213-014-3798-5
31. MARKOS J.R., HARRIS H.M., GUL W., ELSOHLY M.A., SUFKA K.J. : Effects of Cannabidiol on Morphine Conditioned Place Preference in Mice, *Planta Medica*, 2018, 84, (4), 221-224.  
Doi : 10.1055/s-0043-117838
32. REN Y., WHITTARD J., HIGUERA-MATAS A., MORRIS C.V., HURD Y.L. : Cannabidiol, a non-psychotropic component of cannabis, inhibits cue-induced heroin seeking and normalizes discrete mesolimbic neuronal disturbances, *Journal of Neuroscience*, 2009, 29, 47, 14764-14769.  
Doi : 10.1523/JNEUROSCI.4291-09.2009
33. RESPADD : Opioïdes : le cannabidiol pour réduire la dépendance ?, *Respadd, Actualités des addictions*, juillet 2019, n°100.  
[Respadd100-Opioïdes-le cannabidiol pour réduire la dépendance.pdf](#)
34. SCAVONE J.L., STERLING R.C., Van BOCKSTAEL E.J. : Cannabinoid and opioid interactions for opiate dependence and withdrawal, *Neuroscience*, 2013, 248, 637-654.  
Doi : 10.1016/j.neuroscience.2013.04.034

35. SICOT R. : Consommation associée de cannabis chez 66 patients dépendants aux opiacés, Thèse pour le Doctorat de Médecine, Université René Descartes (Paris 5), 2007, 72 p.
36. VALVERDE O., NOBLE F., BESLOT F., DAUGE V., FOURNIÉ-ZALUSKI M.C., ROQUES B.P. : Delta9-tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins : reduction in morphine withdrawal syndrome without change in rewarding effect, *European Journal of Neuroscience*, 2001, 13, (9), 1816-1824.
37. WANG X.Q., MA J., CUI W., YUAN W.X., ZHU G., YANG Q., HENG L.J., GAO G.D. : The endocannabinoid system regulates synaptic transmission nucleus accumbens by increasing DAGL- $\alpha$  expression following short-term morphine withdrawal, *British Journal of Pharmacology*, 2016, 173, (7), 1143-1153.  
Doi : 10.1111/bph.12969
38. WILDES M., BIGAND T.L., LAYTON M.E., WILSON M. : Cannabis Use and Cognition in Adults Prescribed Opioids for Persistent Pain, *Pain Management Nursing*, 2019.  
Doi : 10.1016/j.pmn.2019.06.014
39. WILLS K.L., PARKER L.A. : Effect of Pharmacological Modulation of the Endocannabinoid System on Opiate Withdrawal : A Review of the Preclinical Animal Literature, *Frontiers in Pharmacology*, 2016, 7, article 187, 9 p.
40. WILSON M., GOGULSKI H.Y., CUTTLER C., BIGAND T.L., OLUWOYE O., BARBOSA-LEIKER C., ROBERTS M.A. : Cannabis use moderates the relationship between pain and negative affect in adults with opioid use disorder, *Addictive Behaviors*, 2017.  
Doi : 10.1016/j.addbeh.2017.10.012

## Cannabinoides et opiacés

1. ABRAMS D.I., COUEY P., SHADE S.B., KELLY M.E., BENOVITZ N.L. : Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2011, 90, 6, 844-851.  
Doi : 10.1038/clpt.2011.188
2. AYOUB S.M., SMOUN R., FARAG M., ATWAL H., COLLINS S.A., ROCK E.M., LIMEBEER C.L., PISCITELLI F., IANNOTTI F.A., LICHTMAN A.H., LERI F., Di MARZO V., MECHOULAM R., PARKER L.A. : Oleoyl alanine (HU595) : a stable monomethylated oleoyl glycine interferes with acute naloxone precipitated morphine withdrawal in male rats, *Psychopharmacology*, 2020, 1-13.  
Doi : 10.1007/s00213-020-05570-4
3. BRAIDA D., POZZI M., CAVALLINI R., SALA M. : Conditioned place preference induced by the cannabinoid agonist CP 55,940 : interaction with the opioid system, *Neuroscience*, 2001, 104, 923-926.  
PMID : 11457579.
4. BRAIDA D., IOSUE S., PEGORINI S., SALA M. : Delta9-tetrahydrocannabinol-induced conditioned place preference and intracerebroventricular self-administration in rats, *European Journal of Pharmacology*, 2004, 506, 63-69.  
PMID : 15588625.
5. CICHEWICZ D.L., MARTIN Z.L., SMITH F.L., WELCH S.P. : Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol : dose-response analysis and

- receptor identification, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999, 289, 859–867.  
 PMID : 10215664.
6. CICHEWICZ D.L., McCARTHY E.A. : Antinociceptive synergy between delta (9)-tetrahydrocannabinol and opioids after oral administration, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003, 304, 1010–1015.  
 PMID : 12604676.
  7. CICHEWICZ D.L., WELCH S.P. : Modulation of oral morphine antinociceptive tolerance and naloxone-precipitated withdrawal signs by oral Delta 9-tetrahydrocannabinol, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003, 305, 812–817.  
 PMID 12606610.
  8. CICHEWICZ D.L. : Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics, *Life Sciences*, 2004, 74, 11, 1317-1324.  
 PMID : 14706563
  9. COOPER Z.D., HANEY M. : Opioid antagonism enhances marijuana's effects in heavy marijuana smokers, *Psychopharmacology (Berl.)*, 2010, 211, 2, 141-148.  
 Doi : 10.1007/s00213-010-1875-y
  10. COOPER Z.D., BEDI G., RAMESH D. et al. : Impact of co-administration of oxycodone and smoked cannabis on analgesia and abuse liability, *Neuropsychopharmacology*, 2018.  
 Doi : 10.1038/s41386-018-0011-2
  11. CORCHERO J., AVILA M.A., FUENTES J.A., MANZANARES J. : Delta-9-Tetrahydrocannabinol increases prodynorphin and proenkephalin gene expression in the spinal cord of the rat, *Life Science*, 1997, 61, PL 39–43.
  12. CORCHERO J., FUENTES J.A., MANZANARES J. : Delta 9-Tetrahydrocannabinol increases pro-opio-melanocortin gene expression in the arcuate nucleus of the rat hypothalamus, *European Journal of Pharmacology*, 1997, 323, 193–195.  
 PMID : 9128838.
  13. CORCHERO J., ROMERO J., BERRENDERO F., FERNANDEZ-RUIZ J., RAMOS J.A., FUENTES J.A., MANZANARES J.: Time-dependent differences of repeated administration with Delta9-tetrahydrocannabinol in proenkephalin and cannabinoid receptor gene expression and G-protein activation by mu-opioid and CB1-cannabinoid receptors in the caudate-putamen, *Molecular Brain Research*, 1999, 67, 148–157.  
 PMID : 10101241.
  14. CORCHERO J., FUENTES J.A., MANZANARES J. : Cannabinoid/opioid crosstalk in the central nervous system, *Critical Review in Neurobiology*, 2004, 16, 159–172.  
 PMID : 15581411.
  15. CORCHERO J., OLIVA J.M., GARCIA-LECUMBERRI C, MARTIN S., AMBROSIO E., MANZANARES J. : Repeated administration with Delta9-tetrahydrocannabinol regulates mu-opioid receptor density in the rat brain, *Journal of Psychopharmacology*, 2004, 18, 54–58.  
 PMID : 15107185.
  16. COX M.L., HALLER V.L., WELCH S.P. : Synergy between delta9-tetrahydrocannabinol and morphine in the arthritic rat, *European Journal of Pharmacology*, 2007, 567, 125–130.  
 PMID : 17498686.

17. Da FONSECA PACHECO D., KLEIN A., De CASTRO PEREZ A., DUARTE I.D. et al. : The mu-opioid receptor agonist morphine, but not agonists at delta- or kappa-opioid receptors, induces peripheral antinociception mediated by cannabinoid receptors, *British Journal of Pharmacology*, 2008, 154, 5, 1143-1149.  
Doi : 10.1038/bjp.2008.175
18. HANEY M., BISAGA A., FOLTIN R.W. : Interaction between naltrexone and oral THC in heavy marijuana smokers, *Psychopharmacology (Berl.)*, 2003, 166, 1, 77-85.  
Doi : 10.1007/s00213-002-1279-8
19. HANEY M. : Opioid antagonism of cannabinoid effects : differences between marijuana smokers and non-marijuana smokers, *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32, 6, 1391-1403.  
Doi : 10.1038/sj.npp.1301243
20. HANEY M., COOPER Z.D., BEDI G., VOSBURG S.K., COMER S.D., FOLTIN R.W. : Nabilone decreases marijuana withdrawal and a laboratory measure of marijuana relapse. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38, 8, 1557-1565.
21. HANEY M., RAMESH D., GLASS A., COOPER Z. et al. : Naltrexone maintenance decreases cannabis self-administration and subjective effects in daily cannabis smokers, *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40, 2489-2498.
22. HERMANN D., KLAGEES E., WELZEL H. et al. : Low efficacy of non-opioid drugs in opioid withdrawal symptom, *Addiction Biology*, 2005, 10, 2, 165-169.
23. HINE B., TORRELIO M., GERSHON S. : Interactions between cannabidiol and delta9-THC during abstinence in morphine-dependent rats, *Life Science*, 1975, 17, (6), 851-857.
24. HINE B., TORRELIO M., GERSHON S. : Differential effects of cannabinol and cannabidiol and on THC-induced responses during abstinence in morphine-dependent rats, *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 1975, 12, (1), 185-158.
25. HIRSCHHORN I.D., ROSECRANS J.A. : Morphine and delta 9-tetrahydrocannabinol: tolerance to the stimulus effects, *Psychopharmacologia*, 1974, 36, 243-253.
26. JUSTINOVA Z., TANDA G., MUNZAR P., GOLDBERG S.R. : The opioid antagonist naltrexone reduces the reinforcing effects of Delta 9 tetrahydrocannabinol (THC) in squirrel monkeys, *Psychopharmacology*, 2004, 173, 186-194.
27. JUSTINOVA Z., MUNZAR P., PANLILIO L.V., YASAR S., REDHI G.H., TANDA G., GOLDBERG S.R. : Blockade of THC seeking behavior and relapse in monkeys by the cannabinoid CB (1)-receptor antagonist rimonabant, *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33, 2870-2877.  
PMID : 18305459
28. KAYMAKCALAN S, AYHAN I.H., TULUNAY F.C. : Naloxone-induced or post-withdrawal abstinence signs in delta 9-tetrahydrocannabinol-tolerant rats, *Psychopharmacology*, 1977, 55, 243-249.
29. KATSIDONI V. et al. : Cannabidiol inhibits the reward-facilitating effect of morphine: involvement of 5-HT1A receptors in the dorsal raphe nucleus, *Addiction Biology*, 2013, 18, 2, 286-296.
30. LI J.X., McMAHON L.R., GERAK L.R., BECKER G.L., FRANCE C.P. : Interactions between delta(9)-tetrahydrocannabinol and mu opioid receptor agonists in rhesus monkeys : discrimination and antinociception, *Psychopharmacology*, 2008, 199, 199-208.
31. LUCAS P. : Rationale for cannabis-based interventions in the opioid overdose crisis, *Harm Reduction Journal*, 2017, 14, 58.

Doi : 10.1186/s12954-017-0183-9

32. LYNCH M.E., CLARK A.J. : Cannabis reduces opioid dose in the treatment of chronic non-cancer pain, *Journal of Pain Symptom Management*, 2003, 25, 6, 496-498.
33. MANZANERES J., CORCHERO J., ROMERO J.J. et al. : Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids, *Trends in Pharmacological Sciences*, 1999, 20, 287-294.
34. McMICHAEL B.J., Van HORN R.L., VISCUSI W.K. : The impact of cannabis access laws on opioid prescribing, *Journal of Health Economics*, 2019, 69, 102273.  
Doi : 10.1016/j.jhealeco.2019.102273
35. MITCHELL M.R., BERRIDGE K.C., MAHLER S.V. : Endocannabinoid-Enhanced « Liking » in Nucleus Accumbens Shell Hedonic Hotspot Requires Endogenous Opioid Signals, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2018, 3, 1, 166-170.  
Doi : 10.1089/can.2018.0021
36. NAVARRO M., CHOWEN J., ROCIO A., CARRERA M.R., del ARCO I., de FONSECA F.R. et al. : CB1 cannabinoid receptor antagonist-induced opiate withdrawal in morphine-dependent rats, *NeuroReport*, 1998, 9, 3397-3402.
37. NAVARRO M., CARRERA M.R., FRATTA W., RODRIGUEZ de FONSECA F. et al. : Functional interaction between opioid and cannabinoid receptors in drug self-administration, *Journal of Neuroscience*, 2001, 21, 5344-5350.  
PMID : 11438610
38. NIELSEN S., SABIONI P., TRIGO J.M. et al. : Opioid-sparing effect of cannabinoids : A systematic review and meta-analysis, *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42, 1752-1765.
39. OLFSON M., WALL M.M., LIU S.-M., BLANCO C. : Cannabis Use and Risk of Prescription Opioid Use Disorder in the United States, *American Journal of Psychiatry*, 2017, 175, 1, 47-53.  
Doi : 10.1176/appi.ajp.2017.17040413
40. PIOMELLI D., WEISS S., BOYD G., LICARDO PACULA R., COOPER Z. : Cannabis and the Opioid Crisis, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2018, 3, 1, 108-116.  
Doi : 10.1089/can.2018.29011.rtl
41. POWELL D., PACULA R.L., JACOBSON M. : Do Medical Marijuana Laws Reduce Addiction and Deaths Related to Pain Killers? *RAND Corporation*, 2015.  
[https://www.rand.org/pubs/external\\_publications/EP67480.html](https://www.rand.org/pubs/external_publications/EP67480.html)  
*Journal of Health Economics*, 2018, 58, 29-42.
42. REIMAN A., WELTY M., SOLOMON P. : Cannabis as a Substitute for Opioid-Based Pain Medication : Patient Self-Report, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2018, 2, 1, 160-166.  
Doi : 10.1089/can.2017.0012
43. RIOS C., GOMES I., DEVI L.A. : Mu opioid and CB1 cannabinoid receptor interactions : Reciprocal inhibition of receptor signaling and neurogenesis, *British Journal of Pharmacology*, 2006, 148, 387-395.
44. ROBLEDO P., BERRENDERO F., OZAITA A., MALDONADO R. : Advances in the field of cannabinoid-opioid cross-talk, *Addiction Biology*, 2008, 13, 213-224.  
Doi : 10.1111/j.1369-1600.2008.00107.x
45. SABRINA SPANO M., FATTORE L., COSSU G., DEIANA S., FADDA P., FRATTA W. : CB1 receptor agonist and heroin, but not cocaine, reinstate cannabinoid-seeking behavior in the rat, *British Journal of Pharmacology*, 2004, 143, 343-350.

46. SCAVONE J.L., STERLING R.C., Van BOCKSTAELE E.J. : Cannabinoid and opioid interactions: implications for opiate dependence and withdrawal, *Neuroscience*, 2013, 248, 637–654.  
Doi : 10.1016/j.neuroscience.2013.04.034
47. SMITH F.L., CICHEWIEZ D., MARTIN Z.L., WELCH S.P. : The enhancement of morphine antinociception in mice by delta9-tetrahydrocannabinol, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1998, 60, 559-566.
48. SOLINAS M., GOLDBERG S.R. : Motivational effects of cannabinoids and opioids on food reinforcement depend on simultaneous activation of cannabinoid and opioid systems, *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30, 11, 2035-2045.  
Doi : 10.1038/sj.npp.1300720
49. SOLINAS M., ZANGEN A., THIRLET N., GOLDBERG S.R. : Beta-endorphin elevations in the ventral tegmental area regulate the discriminative effects of Delta-9 tetrahydrocannabinol, *European Journal of Neuroscience*, 2004, 19, 3183–3192.  
Doi : 10.1111/j.0953-816X.2004.03420.x
50. SPANO M.S., FATTORE L., COSSU G., DEIANA S., FADDA P., FRATTA W. : CB1 receptor agonist and heroin, but not cocaine, reinstate cannabinoid-seeking behavior in the rat, *British Journal of Pharmacology*, 2004, 143, 343–350.
51. WACHTEL S.R., de WIT H. : Naltrexone does not block the subjective effects of oral Delta (9)-tetrahydrocannabinol in humans, *Drug and Alcohol Dependence*, 2000, 59, 251–260.  
PMID : 10812285.
52. WAKLEY A.A., CRAFT R.M. : THC-methadone and THC-naltrexone interactions on discrimination, antinociception, and locomotion in rats, *Behavioural Pharmacology*, 2011, 22, 489–497.
53. WELCH S.P., EADS M. : Synergistic interactions of endogenous opioids and cannabinoid systems, *Brain Research*, 1999, 848, 1-2, 183-190.  
PMID : 10612710
54. WIESE B., WILSON-POE A.R. : Emerging Evidence for Cannabis' Role in Opioid Use Disorder, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2018, 3, 1, 179-189.  
Doi : 10.1089/can.2018.0022 .
55. WILLS K.L., PARKER L.A. : Effect of Pharmacological Modulation of the Endocannabinoid System on Opiate Withdrawal : A Review of the Preclinical Animal literature, *Frontiers in Pharmacology*, 2016, 7, article 187, 9 pp.

## Cannabinoïdes et “Opioid crisis”

1. Association Between US State Medical Cannabis Laws and Opioid Prescribing in the Medicare Part D Population, *Adolescent Medicine, JAMA Internal Medicine, JAMA Network*, 2018.  
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2676999>
2. Association of Medical and Adult-Use Marijuana Laws With Opioid Prescribing for Medicaid Enrollees, *Adolescent Medicine, JAMA Internal Medicine, JAMA Network*, 2018.  
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2677000>
3. AULT A. : Endorsing Cannabis as an Opioid Substitute “Irresponsible”, *Medscape*, February 12, 2019.

[www.medscape.com/viewarticle/908991](http://www.medscape.com/viewarticle/908991)

4. BACHHUBER M.A., SALONER B., CUNNINGHAM C.O., BARRY C.L. : Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010, *JAMA Internal Medicine*, 2014, 174, 10, 1668-1673.  
Doi : 10.1001/jamainternmed.2014.4005
5. BRADFORD A.C., BRADFORD W.D., ABRAHAM A. et al. : Association Between US State Medical Cannabis Laws and Opioid Prescribing in the Medicare Part D Population, *JAMA Internal Medicine*, 2018, 178, 5, 667-672.  
Doi : 10.1001/jamainternmed.2018.0266
6. CARLINI B. : Role of Medicinal Cannabis as Substitute for Opioids in Control of Chronic Pain : Separating Popular Myth from Science and Medicine, *Alcohol and Drug Abuse Institute, University of Washington*, 2018, 1-7.
7. CHIHURI S., LI G. : State marijuana laws and opioid overdose mortality, *Injury Epidemiology*, 2019, 6, 38. Doi : 10.1186/s40621-019-0213-z
8. DWIGHT K.B. : How medical cannabis can help fight against the US opioid crisis, Health Europa, 11<sup>th</sup> March 2020.  
[www.healtheuropa.eu/how-medical-cannabis-can-help-fight-against-the-us-opioid-crisis/98482/](http://www.healtheuropa.eu/how-medical-cannabis-can-help-fight-against-the-us-opioid-crisis/98482/)
9. FLEXON J.L., STOLZENBERG L., D'ALESSIO S.J. : The effect of cannabis laws on opioid use, *International Journal of Drug Policy*, 2019, 74, 152-159.  
Doi : 10.1016/j.drupo.2019.09.013
10. GRIFFITH C., La FRANCE B. : The Benefits and Effects of Using Marijuana as a Pain Agent to Treat Opioid Addiction, *Journal of Hospital & Medical Management*, 2018, 4, 2-7, 1-4.  
Doi : 10.4172/2471-9781.100051
11. HURD Y.L. : Cannabidiol : Swinging the Marijuana Pendulum From "Weed" to Medication to Treat the Opioid Epidemic, *CellPress - Trends in Neurosciences*, 2017, 40, (3), 124-127.  
Doi : 10.1016/j.tins.2016.12.006
12. KAUFMAN D.E., NIHAL A.M., LEPOO J.D., STAPLES K.M., McCALL K.L., PIPER B.J. : Opioid mortality following implementation of medical marijuana programs (1999-2017) in the United States, *BioRxiv*, preprint first posted online June 14, 2019.  
Doi : 10.1101/670059
13. LI G., CHIHURI S. : Is marijuana use associated with decreased use of prescription opioids ? Toxicological findings from two US national samples of drivers, *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 2020, 15, 12.  
Doi : 10.1186/s13011-020-00257-7
14. LUCAS P. : Rational for cannabis-based interventions in the opioid overdose crisis, *Harm Reduction Journal*, 2017, 14, (1), 58.  
Doi : 10.1186/s12954-017-0183-9
15. McMICHAEL B.J., Van HORN R.L., VISCUSI W.K. : The impact of cannabis access laws on opioid prescribing, *Journal of Health Economics*, 2019, 69, 102273.  
Doi : 10.1016/j.jhealeco.2019.102273
16. MELVILLE N.A. : Role for Cannabis in Treatment for Opioid Addiction ?, *Medscape*, February 06, 2017.  
[www.medscape.com/viewarticle/875431](http://www.medscape.com/viewarticle/875431)
17. PHILLIPS E., GAZMARARIAN J. : Implications of prescriptions drug monitoring and medical cannabis legislation on opioid overdose mortality, *Journal of Opioid Management*, 20178, 13, (4), 229-239.

18. PIOMELLI D., WEISS S., BOYD G., PACULA R.L., COOPER Z.D. : Cannabis and the Opioid Crisis, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2018, 3, 1, 108-116.
19. REIMAN A., WELTY M., SOLOMON P. : Cannabis as a Substitute for Opioid-Based Pain Medication : Patient Self-Report, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017, 2, (1), 160-166.  
Doi : 10.1089/can.2017.0012
20. SHOVER C.L., DAVIS C.S., GORDON S.C., HUMPHREYS K. : Association between medical cannabis laws and opioid overdose mortality has reversed over time, *PNAS*, 2019, 1-3.  
Doi : 10.1073/pnas.1903434116
21. SOHLER N.L., STARRELS J.L., KHALID L., BACHHUBER M.A., ARNSTEN J.H., JOST J., CUNNINGHAM C.O. : Cannabis Use is Associated with Lower Odds of Prescription Opioid Analgesic Use Among HIV-Infected Individuals with Chronic Pain, *Substance Use and Misuse*, 2018, 1-6.  
Doi : 1080/10826084.2017.1416408
22. STEA J.N. : Can Cannabis Solve the Opioid Crisis ? Probably not - but it might be part of the solution, *Scientific American*, March 15, 2019.  
<https://blogs.scientificamerican.com/observations/can-cannabis-solve-the-opioid-crisis/>
23. TAKAKUWA K.M., HERGENRATHER J.Y., SHOFER F.S., SCHEARS R.M. : The Impact of Medical Cannabis on Intermittent and Chronic Opioid Users with Back Pain : How Cannabis Diminished Prescription Opioid Usage, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2020, Vol X, Number X, 1-8.  
Doi : 10.1089/can.2019.0039
24. VYAS M.B., LeBARON V.T., GILSON A.M. : The use of cannabis in response to the opioid crisis : A review of the literature, *Nursing Outlook*, 2018, 66, (1), 56-65.  
Doi : 10.1016/j.outlook.2017.08.012
25. YASGUR B.S. : Medical Cannabis No Solution to the Opioid Crisis, *Medscape*, June 11, 2019.  
[www.medscape.com/viewarticle/914256](http://www.medscape.com/viewarticle/914256)

## **Annexe 8 :**

### **Cannabinoïdes et dépendance au tabac**

1. CAHILL K., USSHER M.H. : Cannabinoid type 1 receptor antagonists for smoking cessation, *Cochrane Database Systematic Review*, 2011, (3), CD 005353
2. HINDOCHA C., FREEMAN T.P., GRABSKI M., STROUD J.B., CRUDGINGTON H., DAVIES A.C. et al. : Cannabidiol reverses attentional bias to cigarette cues in a human experimental model of tobacco withdrawal, *Addiction*, 2018, 113, 1696-1705.  
Doi : 10.1111/add.14243
3. HINDOCHA C., FREEMAN T.P., GRABSKI M., CRUDGINGTON H., DAVIES A.C., STROUD J.B. et al. : The effects of cannabidiol on impulsivity and memory during abstinence in cigarette dependent smokers, *Science Reports*, 2018, 8, 7568.  
Doi : 10.1038/s41598-018-25846-2
4. MORGAN C.J.A., DAS R.K., JOYE A., CURRAN H.V., KANBOJ S.K. : Cannabidiol reduce cigarette consumption in tobacco smokers, Preliminary findings, *Addictive Behaviors*, 2013, 38, (9), 2433-2436.

## Annexe 9 :

### Bibliographie ratio THC/CBD

1. AMSTERDAM van J., VERVLOET J., de WEERT G., BUWALDA V.J.A., GOUDRIAAN A.E., van den BRINK W. : Acceptance of pharmaceutical cannabis substitution by cannabis using patients with schizophrenia, *Harm Reduction Journal*, 2018, 15, 47, 1-4.  
Doi : 10.1186/s12954-018-0253-7
2. ARKELL T.R., LINTZERIS N., KEVIN R.C., RAMAEKERS J.G., VANDREY R., IRWIN C., HABER P.S., McGREGOR I.S. : Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition, *Psychopharmacology (Berl)*, 2019.  
Doi : 10.1007/s00213-019-05246-8
3. ASO E., FERNANDEZ-DUENAS V., LOPEZ-CANO M., TAURA J., WATANABE M., FERRER I., LUJAN R., CIRUELA F. : Adenosine A-2A-Cannabinoid CB1 Receptor Heteromers in the Hippocampus : Cannabidiol Blunts Δ9Tetrahydrocannabinol-Induced Cognitive Impairment, *Molecular Neurobiology*, 2019, pp 1-10.
4. BHATTACHARYYA S., MORRISON P.D., FUSAR-POLI P., MARTIN-SANTOS R., BORGWARDT S., WINTON-BROWN T., NOSARTI C., O'CARROLL C.M., SEAL M., ALLEN P., MEHTA M.A., STO ?NE J.M., TUNSTALL N., GIAMPIETRO V., KAPUR S., MURRAY R.M., ZUARDI A.W., CRIPPA J.A., ATAKAN Z., McGUIRE P.K. : Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology, *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35, (3), 764-774.  
Doi : 10.1038/npp.2009.184
5. BOGGS D.L., NGUYEN J.D., MORGENSEN D., TAFFE M.A., RANGANATHAN M. : Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ9-Tetrahydrocannabinol, *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43, 142-154.  
Doi : 10.1038/npp.2017.209
6. BROYD S.J., Van HELL H.H., BEALE C., YÜCEL M., SOLOWIJ N. : Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review, *Biological Psychiatry*, 2016, 79, (7), 557-567.  
Doi : 10.1016/j.biopsych.2015.12.002
7. COLLIZI M., BHATTACHARYYA S. : Does Cannabis Composition Matter ? Differential Effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Cognition, *Current Addiction Reports*, 2017, 4, (2), 62-74  
Doi : 10.1007/s40429-017-0142-2
8. COLLIZI M., McGUIRE P., GIAMPIETRO V., WILLIAMS S., BRAMMER M., BHATTACHARYYA S. : Modulation of acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on psychotomimetic effects, cognition and brain function by previous cannabis exposure, *European Neuropsychopharmacology*, 2018, 28, (7), 850-862.  
Doi : 10.1016/j.euroeuro.2018.04.003
9. ENGLUND A., MORRISON P.D., NOTTAGE J., HAQUE D., KANE F., BONACCORSO S., STONE J.M., REICHENBERG A., BRENNER R., HOLT D., FEILDING A., WALKER L., MURRAY R.M., KAPUR S. : Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment, *Journal of Psychopharmacology*, 2013, 27, (1), 19-27.

Doi : 10.1177/0269881112460109

10. FUSAR-POLI et al. : Distinct Effects of Δ9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Neural Activation During Emotional Processing, *Archives General of Psychiatry*, 2009, 66, 1, 95-105.
11. GROTHENHERMEN F. et al. : Even high doses of oral cannabidiol do not cause THC-like effects in humans, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017.
12. HANNA R.C., PEREZ J.M., GHOSE S. : Cannabis and development of dual diagnoses: a literature review, *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 2017, 43, (4), 442-455.  
Doi : 10.1080/00952990.2016.1213273
13. HAVIG S.M., HOISETH G., STRAND M.C., KARINEN R.A., BROCHMANN G.W., STRAND D.H., BACHS L., VINDENES V. : THC and CBD in blood sample and seizures in Norway : Does CBD affect THC-Induced impairment in apprehended subjects ?, *Forensic Science International*, 2017, 276, 12-17.  
Doi : 10.1016/j.forsciint.2017.04.006
14. HINDOCHA C., FREEMAN T.P., SCHAFER G., GARDENER C., DAS R.K., MORGAN C.J.A., CURRAN H.V. : Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition : A randomized, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users, *European Neuropsychopharmacology*, 2015, 25, 325-334. Doi : 10.1016/j.euroneuro.2014.11.014
15. HOLLISTER L.E., GILLESPIE H. : Interactions in man of delta-9-tetrahydrocannabinol, II, Cannabinol and Cannabidiol, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1975, 18, (1), 80-83.  
PMID : 1097148
16. HUDSON R., RENARD J., NORRIS C., RUSHLOW W.J., LAVIOLETTE S.R. : Cannabidiol Counteracts the Psychotropic Side-Effects of δ-9-Tetrahydrocannabinol in the Ventral Hippocampus through Bidirectional Control of ERK1-2 Phosphorylation, *Journal of Neuroscience*, 2019, 39, (44), 8762-8777.  
Doi : 10.1523/JNEUROSCI.0708-19.2019
17. HUESTIS M.A., GORELICK D.A., HEISHMAN S.J., PRESTON K.L., NELSON R.A., MOOLCHAN E.T., FRANK R.A. : Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective receptor antagonist SR141716, *Archives of General Psychiatry*, 2001, 2001, 58, 322-328.
18. ILAN A.B. et al. : Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids, *Behavioural Pharmacology*, 2005, 16, 5-6, 487-96.
19. JACOBS D.S., KOHUT S.J., JIANG S., NIKAS S.P., MAKRIYANNIS A., BERGMAN J. : Acute and chronic effects of cannabidiol on tetrahydrocannabinol (THC)-induced disruption in stop signal task performance, *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2016, 24, (5), 320-330.
20. KLEIN C., KARANGES E., SPIRO A., WONG A., SPENCER J., HUTYNH T., GUNASEKARAM et al. : Cannabidiol potentiates delta-(9)-tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats, *Psychopharmacology (Berl)*, 2011, 218, (2), 443-457.  
Doi : 10.1007/s00213-011-2342-0
21. LONG L.E., CHESWORTH R., HUANG X.-F., McGREGOR I.S., ARNOLD J.C., KARL T. : A behavioural comparison of acute and chronic Δ9-tetrahydrocannabinol and

- cannabidiol in C57BL/6JArc mice, *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2010, 13, 861-876.  
Doi : 10.1017/S1461145709990605
22. LORENZETTI V., SOLOWIJ N., YÜCEL M. : The Role of Cannabinoids in Neuroanatomic Alterations in Cannabis Users, *Biological Psychiatry*, 2016, 79, e17-e31  
Doi : 10.1016/j.biopsych.2015.11.013
23. MARTIN-SANTOS R., CRIPPA J.A., BATALLA A., BHATTACHARYYA S., ATAKAN Z., BORGWARDT S., ALLEN P., SEAL M., LANGOHR K., FARR2 M., ZUARDI A.W., McGuire P.K. : Acute effects of a single, oral dose of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers, *Current Pharmaceutical Design*, 2012, 18, (32), 4966-4979.  
Doi : 10.2174/138161212802884780
24. McMAHON L.R. : Enhanced discriminative stimulus effects of delta 9-THC in the presence of cannabidiol and 8-OH-DPAT in rhesus monkeys, *Drug Alcohol Dependence*, 2016, 165, 87-93.  
Doi : 10.1016/j.drugalcdep.2016.05.016
25. McPARTLAND J.M., DUNCAN M., Di MARZO V., PERTWEE R.G. : Are cannabidiol and Δ9-tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system ? A systematic Review, *British Journal of Pharmacology*, 2015, 172, 737-753.  
Doi : 10.1111/bph.12944
26. MORGAN C.J.A., CURRAN H.V. : Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis, *The British Journal of Psychiatry*, 2008, 192, 306-307.  
Doi : 10.1192/bjp.bp.107.046649
27. MORGAN C.J. et al. : Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis : naturalistic study, *British Journal of Psychiatry*, 2010, 197, 285-290.
28. MORGAN C.J. et al. : Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis, *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35, 9, 1879-1885.
29. MORGAN C.J.A., FREEMAN T.P., HINDOCHA C., SCHAFER G., GARDNER C., CURRAN H.V. : Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function, *Translational Psychiatry*, 2018, 8, 181  
Doi : 10.1038/s41398-018-0191-x
30. MURPHY M., MILLS S., WINSTONE J., LEISHMAN E., WAGER-MILLER J., BRADSHAW H., MACKIE K. : Chronic Adolescent D9-Tetrahydrocannabinol Treatment of Male Mice Leads to Long-Term Cognitive and Behavioral Dysfunction, Which Are Prevented by Concurrent Cannabidiol Treatment, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017, Vol 2, (1).  
Doi : 10.1089/can.2017.0034
31. NADULSKI T., PRAGST F., WEINBERG G., ROSER P., SCHNELLE M., FRONK E.-M., STADELmann A.M. : Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study About the Effects of Cannabidiol (CBD) on the Pharmacokinetics of delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) After Oral Application of THC Verses Standardized Cannabis Extract, *Therapeutic Drug Monitoring*, 2005, 27, (6), 799-810.

32. NIESINK R.J.M., van LAAR M.W. : Does cannabidiol protect against adverse psychological effects of THC ?, *Frontiers in Psychiatry*, 2013, 4, 130.  
Doi : 10.3389/fpsyg.2013.00130
33. PERTWEE R.G. : Cannabis and cannabinoids: pharmacology and rationale for clinical use, *Forsch Komplementarmed*, 1999, 6, 3, 12-15.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10575283>
34. PERTWEE R.G. : Pharmacological actions of cannabinoids, *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2005, 168, 1-51.
35. PERTWEE R.G. : Cannabinoid pharmacology : The first 66 years, *British Journal of Pharmacology*, 2006, 147, S163-S171.
36. PERTWEE R.G. : The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids : delta 9-tetrahydrocannabinol, Cannabidiol, and delta 9-tetrahydrocannabivarin, *British Journal of Pharmacology*, 2008, 153, 199-215.
37. PETITET F., JEANTAUD B., REIBAUD M., IMPERATO A., DUBROEUCQ M.C. : complex pharmacology of natural cannabinoids : evidence for partial agonist activity of delta-9-tetrahydrocannabinol and antagonist activity of cannabidiol on rat brain cannabinoid receptors, *Life Science*, 1998, 63, (1), PL 1-6.
38. RAHN B. : Using CBD to Tame a Cannabis High? Small Doses May Have the Opposite Effect, *Science & Tech*, February 28, 2019,  
<https://www.leafly.com/news/science-tech/how-cbd-dose-affects-cannabis-effects/print/>
39. RONG C., CARMONA N.E., LEE Y.L., RAGGUETT R.-M., PAN Z., ROSENBLAT J.D. et al. : Drug-drug interactions as a result of co-administering Δ9-THC and CBD with other psychotropic agents, *Expert Opinion on Drug Safety*, 2018, 17, 1, 51-54.  
Doi : 10.1080/14740338.2017.1397128
40. RUSSO E., GUY G.W. : A tale of two cannabinoids : the therapeutic rational for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol, *Medical Hypotheses*, 2006, 66, 2, 234-246.
41. RUSSO E.B. : Taming THC : potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, *British Journal of Pharmacology*, 2011, 163, 7, 1344-1364.  
Doi : 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x
42. SCHUBART C.D., SOMMER I.E.C., Van GASTEL W.A., GOETGEBUER R.L., KAHN R.S., BOKS M.P.M. : Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences, *Schizophrenia Research*, 2011, 130, (1-3), 216-221.
43. SOLOWIJ N., BROYD S.J., Van HELL H.H., HAZEKAMP A. : A protocol for the delivery of cannabidiol (CBD) and combined CBD and Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) by vaporization, *BMC Pharmacology and Toxicology*, 2014, 15, 58.  
Doi : 10.1186/2050-6511-15-58
44. THOMAS B.F., GILLIAM A.F., BURCH D.F., ROCHE M.J., SELTZMAN H.H. : Comparative Receptor Binding Analyses of Cannabinoid Agonists and Antagonists, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1998, 285, (1), 285-292.
45. THOMAS A., BAILLIE G.L., PHILLIPS A.M., et al. : Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro, *British Journal of Pharmacology*, 2007, 150, 613-623
46. VANN R.E., GAMAGE T.F., WARNER J.A. et al. : Divergent effects of cannabidiol on the discriminative stimulus and place conditioning effects of Δ9-tetrahydrocannabinol, *Drug and Alcohol Dependence*, 2008.

Doi : 10.1016/j.drugalcdep.2007.11.017

47. WALL M.B., POPE R., FREEMAN T.P., KOWALCZYK O.S., DEMETRIOU L., MOKRYSZ C., HINDOCHA C., LAWN W., BLOOMFIELD A.P., FREEMANA.M., FEILDING A., NUTT D.J., CURRAN H.V. : Dissociable effects of cannabis with and without cannabidiol on the human brain's resting-state functional connectivity, *Journal of Psychopharmacology*, 2019, 1-9.  
Doi : 10.1177/0269881119841568
48. WRIGHT M.J., VANDERWATER S.A., TAFFE M.A. : Cannabidiol attenuates deficits of visuospatial associative memory induced by Δ9-Tetrahydrocannabinol, *British Journal of Pharmacology*, 2013, 170, 1365-1373.  
Doi : 10.1111/bph.12199
49. ZEYL V., SAWYER K., WIGHTMAN R.S. : What Do You Know About Maryjane ? A Systematic Review of the Current Data on the THC/CBD Ratio, *Substance Use and Misuse*, 2020, 1-5.  
Doi : 10.1080/10826084.2020.1731547
50. ZUARDI A.W., TEIXEIRA N.A., KARNIOL I.C. : Pharmacological interaction of the effects of delta 9-trans-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on serum corticosterone levels in rats, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1984, 269, (1), 12-19.

## Annexe 10 :

### Bibliographie CBD et effets indésirables

1. AUTHIER N. : L'ambivalence du cannabidiol : produit récréatif ou thérapeutique ? ; *The Conversation*, 20 juin 2018. <https://theconversation.com/lambivalence-du-cannabidiol-produit-recreatif-ou-therapeutique-97678>
2. BERGAMASHI M.M., QUEIROZ R.H.C., ZUARDI A.W., CRIPPA J.A.S. : Safety and side-effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, *Current Drug Safety*, 2011, 6, (4), 237-249.
3. BROWN J.D., WINTERSTEIN A.G. : Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use, *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8, 989.  
Doi : 10.3390/jcm8070989
4. CEIP-A : Le cannabidiol (épisode 2), *Centre d'Addictovigilance de Paris*, AP/HP, 09/04/2019.
5. CHESNEY E., OLIVER D., GREEN A. et al. : Adverse effects of cannabidiol : a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, *Neuropsychopharmacology*, 2020.  
Doi : 10.1038/s41386-020-0667-2
6. CLEIREC G., POLOMENI P. : Le Cannabidiol, l'autre cannabinoïde présent dans le cannabis : une piste thérapeutique prometteuse ?, *Revue SWAPS*, 2019, n°90, "Du Cannabis Thérapeutique à la Régulation".  
<http://vih.org/20190520/cannabidiol-lautre-canabinoide-present-cannabis-piste-therapeutique-prometteuse/141891>
7. DEVINSKY O., PATEL A.D., THIELE E.A., WONG M.H., APPLETON R., HARDEN C.L., GREENWOOD S., MORRISON G., SOMMERVILLE K., GWPCARE1 Part A Study Group : Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome, *Neurology*, 2018, 90, (14), e1204-e1211.  
Doi : 10.1212/WNL.0000000000005254
8. DOS SANTOS R.G., GUIMARAES F.S., CRIPPA J.A.S., HALLAK J.E.C., NOVAK ROSSI G., MENDES ROCHA J., ZUARDI A.W. : Serious adverse effects of cannabidiol (CBD) : a review of randomized controlled trials, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2020, 16, (6), 517-526.  
Doi : 10.1080/17425255.2020.1754793
9. Expert Committee on Drug Dependence, World Health Organization : Cannabidiol (CBD), Critical Review Report, Fortieth Meeting, Geneva, 4-7 June 2018.  
<https://who.int/medicines/access/controlled-substances/CannabidiolCriticalReview.pdf>
10. GOLOMBEK P., MÜLLER M., BARTHLOTT I., SPROLL C., LACHENMEIER D.W. : Conversion of Cannabidiol (CBD) into Psychotropic Cannabinoids Including Tetrahydrocannabinol (THC) : A Controversy in the Scientific Literature, *Toxics*, 2020, 8, 41, 1-21.  
Doi : 10.3390/toxics8020041
11. GROTHENHERMEN F., RUSSO E., ZUARDI A.W. : Even High Doses of Oral Cannabidiol Do Not Cause THC-Like Effects in Humans : Comment on Merrick et al., *Cannabis*

- and Cannabinoid Research*, 2016, 1, (1), 102–112, (Doi : 10.1089/can.2015.0004), *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017, 2, (1), 1–4.  
 Doi : 10.1089/can.2016.0036.
12. HUESTIS M.A., SOLIMINI R., PICHINI S., PACIFICI R., CARLIER J., BUSARDO F.P. : Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity, *Current Neuropharmacology*, 2019, 17, 974-989.  
 Doi : 10.2174/1570159XI7666190603171901
  13. IFFLAND K., GROTHENHERMEN F. : An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017, 2, (1), 139–154.  
 Doi : 10.1089/can.2016.0034
  14. LACHENMEIER D.W., HABEL S., FISCHER B., HERBI F., ZERBE Y., BOCK V. et al. : Are adverse effects of cannabidiol (CBD) products caused by tetrahydrocannabinol (THC) contamination ?, *F1000 Research*, 2021, 8, 1394, 1-26.  
 Doi : 10.12688/f1000research.19931.4
  15. LARSEN C., SAHINAS J. : Dosages, efficacy and safety of cannabidiol administration in adults : a systematic review of human trials, *Journal of Clinical Medicine Research*, 2020, 12, (3), 129-141.  
 Doi : 10.14740/jocmr4090
  16. PATSALOS P.N., SZAFLARSKI J.P., GIDAL B., Van LANDINGHAM K., CRITCHLEY D., MORRISON G. : Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiseizure drugs, *Epilepsia*, 2020, 61, 1854-1868.  
 Doi : 10.1111/epi.16674
  17. ROZENKRANTZ H. et al. : Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1981, 58, 118-131.
  18. SCHOEDEL K.A., SZETO I., SETNIK B., SELLERS E.M., LEEVY-COOPERMANN N., ETGES T., SOMMERVILLE K. : Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users : A randomized, double -blind, controlled trial, *Epilepsy Behaviors*, 2018, 88, 162-171
  19. SZAFLARSKI J.P., BEBIN E.M., COMI A.M., PATEL A.D., JOSHI C., CHECKETTS D., BEAL J.C., LAUX L.C., De BOER L.M., WONG M.H., LOPEZ M., DEVINSKY O., LYONS P.D., ZENTIL P.P., WECHSLER R., CBD EAP Study Group : Long -term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies : Expanded access program results, *Epilepsia*, 2018, 59, (8), 1540-1548.  
 Doi : 10.1111/epi.14477
  20. TAYLOR L., GIDAL B., BLAKELY G., TAYO B., MORRISON G. : A Phase 1, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects, *CNS Drugs*, 2018, 32, 1053-1067.  
 Doi : 10.1007/s40263-018-0578-5.

<https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/peripheralandcentralnervoussystemdrugsadvisorycommittee/ucm604736.pdf>

Food and Drug Administration (FDA) . Etude GWEP 1431. Risk assessment and risk mitigation reviews) on Epidiolex®, Evaluation of Need for a REMS, Center for Drug Evaluation and Research.

[www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/210365Orig1s000RiskR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210365Orig1s000RiskR.pdf)

**Annexe 11 :**

## Bibliographie CBD et interactions médicamenteuses

1. ANDERSON G.D., LINGTAK-NEANDER C. : Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products, *Clinical Pharmacokinetics*, 2016, 55, (11), 1353-1368.  
Doi : 10.1007/s40262-016-0400-9
2. ANDERSON L.L., ABSALOM N.L., ABELEV S.V., LOW I.K., DOOHAN P.T., MARTIN L.J., CHEBIB M., McGREGOR I.S., ARNOLD J.C. : Coadministered cannabidiol and clobazam : Preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions, *Epilepsia*, 2019 Nov;60(11):2224-2234.  
Doi : 10.1111/epi.16355.
3. ARNOLD W.R., WEIGLE A.T., DAS A : *Cross-talk of cannabinoid and endocannabinoid metabolism is mediated via human cardiac CYP2J2*, Journal of Inorganic Biochemistry, 2018, 184, 88-99.
4. BALACHANDRA P., ELSOHLY M., HILL K.P. : Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol : a Comprehensive Review, *Journal of General Internal Medicine*, 2021.  
Doi : 10.1007/s11606-020-06504-8
5. BLAND T.M., HAINING R.L., TRACY T.S., CALLERY P.S. : CYP2C-catalyzed delta9-tetrahydrocannabinol metabolism : kinetics, pharmacogenetics and interaction with phenytoin, *Biochemical Pharmacology*, 2005, 70, 1096-1103.
6. BORGE LT L.M., FRANSON K.L., NUSSBAUM A.M. et al. : The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis, *Pharmacotherapy*, 2013, , 33, 195-209.
7. BORNHEIM L.M., CORREIA M.A. : Purification and characterization of the major hepatic cannabinoid hydroxylase in the mouse: a possible member of the cytochrome P-450IIC subfamily, *Molecular Pharmacology*, 1991, 40, 228-234.
8. BORNHEIM L.M., LASKER J.M., RAUCY J.L. : Human hepatic microsomal metabolism of Δ<sup>1</sup>-tetrahydrocannabinol. *Drug Metabolism and Disposition*, 1992, 20, 241-246.
9. BORNHEIM L.M., EVERHART E.T., LI J., CORREIA M.A. : Characterization of cannabidiol-mediated cytochrome P450 inactivation, *Biochemical Pharmacology*, 1993.
10. BORNHEIM L.M., GRILLO M.P. : Characterization of cytochrome P450 3A inactivation by cannabidiol : possible involvement of cannabidiol-hydroxyquinone as a P450 inactivator, *Chemical Research in Toxicology*, 1998, 11, (10), 1209-1216.
11. BROWN J.D., WINTERSTEIN A.G. : Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use, *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8, 989.  
Doi : 10.3390/jcm8070989
12. CORTOPASSI J. : Warfarin dose adjustment required after cannabidiol initiation and titration, *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2020, 77, (22), 1846-1851.  
Doi : 10.1093/ajhp/zxa268
13. DEVINSKY O., PATEL A.D., THIELE E.A., WONG M.H., APPLETON R., HARDEN C.L., GREENWOOD S., MORRISON G., SOMMERVILLE K., GWPCARE1 Part A Study

- Group : Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome, *Neurology*, 2018, 90, (14), e1204-e1211.  
 Doi : 10.1212/WNL.0000000000005254
14. FERNANDES M., WARNING N., CHRIST W., HILL R. : Interactions of several cannabinoids with the hepatic drug metabolizing system, *Biochemical Pharmacology*, 1973, 22, 2981-2987.
15. GEFFREY A.L., POLLACK S.F., BRUNO P.L., THIELE E.A. : Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy, *Epilepsia*, 2015, 56, (8), 1246-1251.  
 Doi : 10.1111/epi.13060
16. GASTON T.E., BEBIN E.M., CUTTER G.R., LIU Y., SZAFLARSKY J.P., UAB CBD Program : Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs, *Epilepsia*, 2017, 58, (9), 1586-1592.  
 Doi : 10.1111/epi.13852
17. GILMARTIN C.G.S., DOWD Z., PARKER A.P.J., HARIJAN P. : Interaction of cannabidiol with other antiseizure medications: A narrative review, *Seizure*, 2021, 86, 189-196.  
 Doi : 10.1016/j.seizure.2020.09.010
18. GREGER J., BATES V., MECHTLER L., GENGO F. : A Review of Cannabis and Interactions With Anticoagulant and Antiplatelet Agents, *Journal of Clinical Pharmacology*, 2020, 60, (4), 432-438.  
 Doi : 10.1002/jcph.1557
19. GRAYSON L., VINES B., NICHOL K., SZAFLARSKY J.P., UAB CBD Program : An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report, *Epilepsy and Behavior Case Reports*, 2017, 9, 10-11.  
 Doi : 10.1016/j.ebcr.2017.10.001
20. HUFF H.C., VASAN A., ROY P., KAUL A., TAJKHORSHID E., DAS A. : differential Interactions of Selected Phytocannabinoids with Human CYP2D6 Polymorphisms, *Biochemistry*, 2021, 60, (37), 2749-2760.  
 Doi : 10.1021/acs.biochem.1c00158
21. JAEGER W., BENET L.Z., BORNHEIM L.M. : Inhibition of cyclosporine and tetrahydrocannabinol metabolism by cannabidiol in mouse and human microsomes, *Xenobiotica*, 1996, 26, 275-284.
22. JAIN S., POTTSCHKA H., CHANDRA P.P., TRIPATHI M., VOHORA D. : Management of COVID-19 in patients with seizures : Mechanisms of action of potential COVID-19 drug treatments and consideration for potential drug-drug interactions with anti-seizure medications, *Epilepsy Research*, 2021, 174, 106675.  
 Doi : 10.1016/j.eplepsyres.2021.106675
23. JIANG R., YAMAORI S., TAKEDA S., YAMAMOTO I., WATANABE K. : Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes, *Life Science*, 2011, 89, (5-6):165-70.  
 Doi : 10.1016/j.lfs.2011.05.018
24. JIANG R., YAMAORI S., OKAMOTO Y., YAMAMOTO I., WATANABE K. : Cannabidiol is a potent inhibiteur of the catalytic activity of cytochrome P450 2C19, *Drug Metabolism & Pharmacokinetics*, 2013, 28, (4), 332-338.
25. JUSKO W.J., GARDNER M.J., MANGIONE A., SCHENTAG J.J., KOUP J.R., VANCE J.W. : Factors affecting theophylline clearances: age, tobacco, marijuana, cirrhosis, congestive heart failure, obesity, oral contraceptives, benzodiazepines, barbiturates, and ethanol, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1979, 68, 1358-1366.

26. JUSKO W.J., SCHENTAG J.J., CLARK J.H., GARDNER M., YURCHAK A.M. : Enhanced biotransformation of theophylline in marihuana and tobacco smokers, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1978, 24, 405–410.
27. KOSEL B.W., AWEKA F.T., BENOWITZ N.L., SHADE S.B., HILTON J.F., LIZAK P.S., ABRAMSZ D.I. : The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir, *AIDS*, 2002, 16, 543–550.
28. LEINO A.D., EMOTO C., FUKUDA T., PRIVITERA M., VINKS A.A., ALLOWAY R.R. : Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus, *American Journal of Transplantation*, 2019, 19, (10), 2944-2948.  
Doi : 10.1111/ajt.15398
29. MADDEN K., TANCO K., BRUERA E. : Clinically Significant Drug-Drug Interaction Between Methadone and Cannabidiol, *Pediatrics*, 2020, 145, (6), e20193256.  
Doi : 10.1542/peds.2019-3256
30. QIAN Y., WANG X., MARKOWITZ J.S. : In Vitro Inhibition of Carboxylesterase 1 by Major Cannabinoids and Selected Metabolites, *Drug Metabolism and Disposition*, 2019, 47, 465-472.  
Doi : 10.1124/dmd.118.086074
31. RONG C., CARMONA N.E., LEE Y.L., RAGGUETT R.-M., PAN Z., ROSENBLAT J.D. et al. : Drug-drug interactions as a result of co-administering Δ<sup>9</sup>-THC and CBD with other psychotropic agents, *Expert Opinion on Drug Safety*, 2018, 17, (1), 51-54.  
Doi : 10.1080/14740338.2017.1397128
32. ROTH M.D., MARQUES-MAGALLANES J.A., YUAN M., SUN W., TASHKIN D.P., HANKINSON O. : Induction and regulation of the carcinogen-metabolizing enzyme CYP1A1 by marijuana smoke and Δ<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2001, 24, 339-344.
33. STOUT S.M., CIMINO N.M. : Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes : A systematic review, *Drug Metabolism Reviews*, 2014, 46, (1), 86-95.  
Doi : 10.3109/03602532.2013.849268
34. VAZQUEZ M., GUEVARA N., MALDONADO C., GUIDO P.C., SCHAIQUEVICH P. : Potential Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions between Cannabinoids and Drugs Used for Chronic Pain, *Hindawi, BioMed Research International*, 2020, Article 3902740, 1-9.  
Doi : 10.1155/2020/3902740
35. WATANABE K., YAMAORI S., FUNAHASHI T., KIMURA T., YAMAMOTO I. : Cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of tetrahydrocannabinols and cannabinol by human hepatic microsomes, *Life Sciences*, 2007, 80, 1415-1419.
36. WATANABE K., FUJINAMI M., YAMAORI S., YAMAMOTO I. : Possible involvement of Cyp3a enzymes in the metabolism of tetrahydrocannabinols by mouse brain microsomes, *Forensic Toxicology*, 2011, 29, 56-60.  
Doi : 10.1007/s11419-010-0103-0
37. WILENS T. E., BIEDERMAN J., SPENCER T. J. : Case study: adverse effects of smoking marijuana while receiving tricyclic antidepressants, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1997, 36, 45-48.
38. YAMAORI S., KUSHIHARA M., YAMAMOTO I., WATANABE K. : Characterization of major phytocannabinoids, cannabidiol and cannabinol, as isoform-selective and potent inhibitors of human CYP1 enzymes, *Biochemical Pharmacology*, 2010, 79, 1691-1698.  
Doi : 10.1016/j.bcp.2010.01.028

39. YAMAORI S., EBISAWA J., OKUSHIMA Y., YAMAMOTO I., WATANABE K. : Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety, *Life Sciences*, 2011, 88, 730-736.  
Doi : 10.1016/j.lfs.2011.02.017
40. YAMAORI S., OKAMOTO Y., YAMAMOTO I., WATANABE K. : Cannabidiol, a major phytocannabinoid, as a potent atypical inhibitor for CYP2D6, *Drug Metabolism and Disposition*, 2011, 39, (11), 2049-2056.  
Doi : 10.1124/dmd.111.041384
41. YAMAORI S., MAEDA C., YAMAMOTO I. et al. : Differential inhibition of human cytochrome P450 2A6 and 2B6 by major phytocannabinoids, *Forensic Toxicology*, 2011, 29, 117-24.  
Doi : 10.1007/s11419-011-0112-7
42. YAMAORI S., KOEDA K., KUSHIHARA M., HADA Y., YAMAMOTO I., WATANABE K : Comparison in the *in vitro* inhibitory effects of major phytocannabinoids and polycyclic aromatic hydrocarbons contained in marijuana smoke on cytochrome P450 2C9 activity, *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2012, 27, 294-300.  
Doi : 10.2133/dmpk.DMPK-11-RG-107
43. YAMREUDEEWONG W., WONG H.K., BRAUSCH L.M., PULLEY K.R. : Probable interaction between warfarin and marijuana smoking, *Annals of Pharmacotherapy*, 2009, 43, 1347-1353.
44. ZENDULKO O., DOVTELOVA G., NOSKOVA K., TURJAP M., SULCOVA A., HANUS L., JURICA J.: Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions, *Current Drug Metabolism*, 2016, 17, (3), 206-226.  
Doi : 10.2174/1389200217666151210142051
45. ZHU H.J., WANG J.S., MARKOWITZ J.S., DONOVAN J.L., GIBSON B.B., GEFROH H.A., DEVANE C.L. : Characterization of P-glycoprotein inhibition by major cannabinoids from marijuana, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2006, 317, (2), 850-857.  
Doi : 10.1124/jpet.105.098541

<https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Cannabidiolpeerreview1.pdf>

<https://www.projectcbd.org/medicine/cbd-drug-interactions/p450>

[https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2\\_CBD.pdf](https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2_CBD.pdf)

Interview du Pr Nicolas Authier, <https://lecannabiste.com/cbd-cannabis-medical-le-professeur-authier-nous-repond/>

<https://swissmedicalcannabis.ch/les-interactions-cbd-medicaments/>

## Annexe 12 :

### Bibliographie : Analyses des « CBD-products »

1. American College of Medical Toxicology (ACMT) : Case of pediatric AB-FUBINACA toxicity from a commercially produced CBD product.  
[https://news.vcu.edu/article/Vape\\_CBD\\_The\\_eliquid\\_might\\_contain\\_some\\_unexpected\\_ingredients](https://news.vcu.edu/article/Vape_CBD_The_eliquid_might_contain_some_unexpected_ingredients)
2. BERGER B.A., STOLZ U., COLVIN J., OTTEN E.J. : Epidemiology of cannabidiol related cases reported in the National Poison Data System - 2019-2020, *The American Jour of Emergency Medicine*, 2021, 48, 218-223.  
Doi : 10.1016/j.ajem.2021.04.065
3. BONN-MILLER M.O., LOFLIN M.J.E., THOMAS B.F. et al. : Labeling accuracy of cannabidiol extracts sold online, *JAMA*, 2017, 318, 1708.  
Doi : 10.1001/jama.2017.11909
4. CEIP-A : Le cannabidiol (épisode 2), *Centre d'Addictovigilance de Paris*, AP/HP, 09/04/2019.
5. DUBROW G.A., PAWAR R.S., SRIGLEY C., SAM J.F., TALAVERA C., PARKER C.H., NOONAN G.O. : A survey of cannabinoids and toxic elements in hemp-derived products from the United States marketplace, *Journal of Food Composition and Analysis*, 2021, 97, 103800.  
Doi : 10.1016/j.jfca.2020.103800
6. GRAFINGER K.E., KRÖNERT S., BROILLT A., WEINMANN W. : Cannabidiol and tetrahydrocannabinol concentrations in commercially available CBD E-liquids in Switzerland, *Forensic Science International*, 2020, 310, 110261.  
Doi : 10.1016/j.forsciint.2020.110261
7. GURLEY B.J., MURPHY T.P., GUL W., WALKER L.A., ElSOHLY M. : Content versus label claims in cannabidiol (CBD)-containing products obtained from commercial outlets in the state of Mississippi, *Journal of Dietary Supplements*, 2020, 1-9.  
Doi : 10.1080/19390211.2020.1766634
8. HAZECAMP A. : The Trouble with CBD Oil, *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 2018, 1, 65-72.  
Doi : 10.1159/000489287
9. LACHENMEIER D.W., HABEL S., FISCHER B., HERBI F., ZERBE Y., BOCK V., RADJIC de REZENDE T., WALCH S.G., SPROLL C. : Are adverse effects of cannabidiol (CBD) products caused by tetrahydrocannabinol (THC) contamination ?, *F1000 Research*, 2021, 8, 1394, 1-26.  
Doi : 10.12688/f1000research.19931.4
10. LACHENMEIER D.W., WALCH S.G. : Evidence for side effects of cannabidiol (CBD) products and their non-conformity on the European food market, *F1000 Research*, 2020, 9, 1051.  
Doi : 10.12688/f1000research.26045.1
11. LACHENMEIER D.W., HABEL S., FISCHER B., HERBI F., ZERBE Y., BOCK V., RADJIC de REZENDE T., WALCH S.G., SPROLL C. : Are side effects of cannabidiol (CBD) products caused by tetrahydrocannabinol (THC) contamination ? (Version 3), *F1000 Research*, 2020, 8, 1394, 1-22.

- Doi : 10.12688/f1000research.19931.1
12. LIEBLING J.P., CLARKSON N.J., GIBBS B.W., YATES A.S., O'SULLIVAN S.E. : An analysis of Over-the-Counter Cannabidiol Products in the United Kingdom, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2020, 1-7.  
Doi : 10.1089/can.2019.0078
13. MILLER O.S., EJDER E.J. Jr, JONES K.J., GIDAL B.E. : Analysis of cannabidiol (CBD) and THC in nonprescription consumer products : Implications for patients and practitioners, *Epilepsy & Behavior*, 2022, janv 5.  
Doi : 10.1016/j.yebeh.2021.108514
14. PAVLOVIC R., NENNA G., CALVI L. et al. : Quality traits of « Cannabidiol Oils » cannabinoids content, terpene fingerprint and oxidation stability of European commercially available preparations, *Molecules*, 2018, 23.
15. POKLIS J.L., MULDER H.A., PEACE M.R. : The unexpected identification of the cannabimimetic 5F-ADB, and dextrometorphan in commercially available cannabidiol e-liquid, *Forensic Science International*, 2019, 294, e25-e27.  
Doi : 10.1016/j.forsciint.2018.10.019