

Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 3 juillet 2023

par

Mathilde CHAMPEAU

née le 11 novembre 1994 à Tulle (19)

**Intérêt du cannabidiol dans les troubles
anxieux et dépressifs**

Thèse dirigée par Francis COMBY

Examineurs :

Mr le Pr Franck Saint-Marcoux, Professeur des Universités.....Président du jury

Mr le Dr Francis Comby, Maître de Conférences des Universités.....Juge

Mr Bernard Benazet, Docteur en Pharmacie.....Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 3 juillet 2023

par Mathilde CHAMPEAU

née le 11 novembre 1994 à Tulle (19)

**Intérêt du cannabidiol dans les troubles
anxieux et dépressifs**

Thèse dirigée par Francis COMBY

Examineurs :

Mr le Pr Franck Saint-Marcoux, Professeur des Universités.....Président du jury

Mr le Dr Francis Comby, Maître de conférences de Universités.....Juge

Mr Bernard Benazet, Docteur en pharmacie.....Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2023

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST Jérémy Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Assistant Hospitalo-Universitaire

Mme MARCELLAUD Elodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

Mme KENE MALAHA Angéladine	Épidémiologie, statistique, santé publique
M. NASSER Mohamad	Pharmacognosie, botanique et mycologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

A mon président de jury, le **Professeur Franck Saint-Marcoux**, pour l'honneur que vous m'avez fait d'accepter de présider cette thèse. C'est grâce à vous que j'ai choisi le sujet de cette thèse qui m'a beaucoup intéressé. Merci pour la qualité des enseignements que vous m'avez transmis tout au long de mes études de pharmacie. Veuillez trouver ici l'expression de la plus grande gratitude et de mon profond respect.

A mon directeur de thèse, **Monsieur Francis Comby**, pour m'avoir accompagnée et encadrée tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité, vos relectures et vos conseils qui m'ont été précieux. Merci également pour vos enseignements qui m'ont permis d'être la pharmacienne d'officine que je suis aujourd'hui. Recevez mes remerciements les plus sincères.

A mon juge et maître de stage, **Monsieur Bernard Benazet**, pour avoir accepté de juger cette thèse et pour m'avoir accompagnée durant mon stage de sixième année. Apprendre à vos côtés a été un réel plaisir et très formateur. Merci pour votre générosité, vos conseils et le temps que vous m'avez consacré.

A la **pharmacie Benazet-Enjalbert**, merci également à Aurélie, Manon, Valérie et Mona pour votre accueil pendant mon stage de sixième année. J'ai eu la chance d'intégrer votre équipe familiale et bienveillante. Merci pour la patience que vous avez eue envers moi et pour les bons moments passés ensemble à la pharmacie.

A la **pharmacie du Prat**, merci à Mr Rémy pour sa confiance et merci à toute l'équipe de la pharmacie du Prat avec qui j'ai tant appris étudiante et avec qui je continue d'apprendre chaque jour. Merci pour vos compétences, pour la bonne humeur que chacun amène au quotidien et pour m'avoir fait comprendre que ce diplôme est riche et que les possibilités sont multiples.

A **mes parents**, je n'aurais pas pu arriver jusqu'ici sans vous. A ma mère pour son soutien sans faille et à mon père pour m'avoir toujours poussée à aller plus loin. Merci à vous deux pour votre présence et votre accompagnement tout au long de ces années. Merci pour les valeurs de travail et de persévérance que vous m'avez transmises. Merci de m'avoir permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui.

A **mes grands-parents**, papy Guy et mamie Odette, pour tout l'amour que vous m'avez donné, pour la confiance que vous avez toujours eue en moi. A tous ces moments passés ensemble que je ne pourrai jamais oublier.

Aux **amis d'enfance**, Alex et Lena, merci pour votre soutien à toutes les étapes de ma vie. A cette amitié qui ne change pas malgré les années et la distance. Je suis très heureuse de continuer à avancer à vos côtés.

Aux amis du lycée,

A Marion et Servane, nos parcours n'ont pas toujours été simples mais je suis fière de voir ce que nous sommes devenues. Même si nous vivons aujourd'hui dans trois pays différents et qu'il est donc plus difficile de se voir, notre amitié reste intacte.

A Caroline, pour ton soutien pendant toutes ces années de pharmacie, tu as toujours eu les mots pour m'encourager et me redonner confiance en moi, merci à toi.

Aux amis de la fac,

A Tiphaine et Cindy rencontrées à la fac des sciences, aux bons moments passés toutes les trois, aux soirées au Buck' et aux soirées tisanes. A Tiphaine, merci pour tout ce que tu as pu faire pour moi, pour ton soutien, ton écoute et pour m'avoir confié, il y a quelques mois, le rôle de témoin.

A Jules, mon binôme de PACES, grâce à qui j'ai pu avoir ce concours et au merveilleux dentiste que tu es devenu.

A Emma, ma copine de promo, à ces heures passées dans les amphithéâtres, merci pour ta bonne humeur, tu as été un réel soutien pendant toutes ces années d'études.

A **Sylvain**, à toutes ces années à distance qui n'ont pas toujours été faciles. Aux dimanches soirs passés sur l'autoroute ou dans une gare. Merci à ton soutien et à ton aide précieuse pendant ces études mais aussi pendant la rédaction de cette thèse. Merci de supporter le bazar quotidien que je peux mettre. Merci d'être toi, merci d'être là. A notre nouvelle vie qui peut commencer.

Merci également à ta famille, tes parents, ton frère et ta sœur, pour leur gentillesse et pour les bons moments que nous avons passés ensemble. Et aussi à ta bande de copains, qui devient finalement un peu la mienne, aux soirées et week-ends passés ensemble et pour qu'il y en ait d'autres.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique
AEA : Anandamide
2-AG : 2-Arachidonylglycérol
ALAT : Alanine Aminotransférase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc : Adenosine Monophosphate Cyclique
ASAT : Aspartate Aminotransférase
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor
CBC : Cannabichromène
CBD : Cannabidiol
CBDA : Acide Cannabidiolique
CBE : Cannabielsoïne
CBL : Cannabicyclol
CBG : Cannabigérol
CBN : Cannabinol
CBT : Cannabitriol
CIM : Classification Internationale des Maladies
CO2 : Dioxyde de Carbone
CRF : Corticotropin-Releasing Factor
CRH : Corticotropin-Releasing Hormone
CYP : Cytochrome
COMT : Catéchol-O-Méthyltransférase
DA : Dopamine
DAT : Transporteur de la Dopamine
DSM : Diagnostic et Statistique des troubles Mentaux
EFSA : European Food Safety Authority
EMDR : Eye Movement Desensitization and Reprocessing
ERK : Extracellular signal-Regulated Kinase
FAAH : Fatty Acide Amine Hydroxylase
GABA : Acide Gamma-Amino-Butyrique
HHC : axe Hypothalamo-Hypophysaire-Corticosurrénalien

5-HIAA : Acide 5-hydroxyindolacétique
5-HT : 5-hydroxytryptamine
INR : International Normalized Ratio
IRSNA : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la recapture de la Sérotonine
MAO-A : Monoamine oxydase A
MAO-B : Monoamine oxydase B
MAPkinase : Mitogen-Activated Protein kinases
mTOR : Mammalian Target of Rapamycin
NAd : Noradrénaline
NAPE : N-Arachidonyl-Phosphatidyléthanolamine
NFkB : Nuclear Factor-kappa B
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAC : Politique Agricole Commune
PKA : Protéine Kinase A
PLD : Phospholipase D
PPAR γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ
RCPG : Récepteurs Couplés aux Protéines G
SD : Syndrome de Dravet
SERT : Transporteur de la Sérotonine
SLG : Syndrome de Lennox-Gastaut
STB : Sclérose Tubéreuse de Bourneville
SSPT : Syndrome de Stress Post-Traumatique
TAI : Traitement Adaptatif de l'Information
TAG : Trouble Anxieux Généralisé
TAS : Trouble de l'Anxiété Social
TCC : Thérapies Cognitivo-Comportementales
THC : Δ -9-tétrahydrocannabinidiol
 Δ -8-THC : Δ -8-tétrahydrocannabinidiol
TrkB : Tropomyosin Related kinase B
UE : Union Européenne
VAMS : Visual Analog Mood Scales

Table des matières

Introduction	18
UN PHYTOCANNABINOÏDE : LE CANNABIDIOL	19
1.1. Cannabis sativa L.....	19
1.1.1. Classification phylogénétique	19
1.1.2. Description botanique	20
1.1.2.1. Le système végétatif	20
1.1.2.2. L'appareil reproducteur	22
1.1.3. Chimiotaxonomie de Cannabis sativa	23
1.1.4. Biosynthèse du CBD et des phytocannabinoïdes	24
1.1.5. Les terpénoïdes	27
1.1.6. L'effet entourage	27
1.1.7. Système endocannabinoïde	28
1.1.7.1. Ligands endogènes.....	28
1.1.7.2. Récepteurs cannabinoïdes	29
1.1.7.3. Ligands synthétiques	34
1.2. Le Cannabidiol (CBD)	35
1.2.1. La décarboxylation du CBD	35
1.2.2. L'extraction	36
1.2.3. Bioproduction de CBD	37
1.2.4. Pharmacocinétique	38
1.2.5. Un médicament disponible à base de CBD : EPIDYOLEX®.....	39
1.2.5.1. Indications	39
1.2.5.2. Formes pharmaceutiques et posologie	41
1.2.5.3. Les effets indésirables	42
1.2.6. Les interactions	42
1.2.6.1. CBD-THC	42
1.2.6.2. Médicamenteuses	43
1.2.7. Effets indésirables et contre-indications	46
LES TROUBLES ANXIEUX ET DÉPRESSIFS.....	47
2.1. Définitions.....	47
2.1.1. Les troubles anxieux.....	47
2.1.2. Le trouble dépressif	48
2.2. Mécanismes physiopathologiques	51
2.2.1. Les neurotransmetteurs.....	51
2.2.1.1. Le système GABAergique.....	51
2.2.1.2. Le système sérotoninergique	53
2.2.1.3. Le système dopaminergique	55
2.2.1.4. Le système noradrénergique	57
2.2.1.5. Le système glutamatergique	58
2.2.2. Physiopathologie de l'anxiété	59
2.2.3. Physiopathologie de la dépression.....	60
2.2.3.1. Le rôle des neuromédiateurs monoaminergiques.....	60
2.2.3.2. Le rôle des BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)	61
2.2.3.3. Le rôle du glutamate	61
2.2.4. Traitements actuels	62

2.2.4.1. Les psychothérapies	62
2.2.4.1.1. Les Thérapies Cognitivo-Comportementales (TCC)	62
2.2.4.1.2. La thérapie psychanalytique.....	63
2.2.4.1.3. La thérapie familiale	63
2.2.4.1.4. Les techniques de gestion émotionnelle	64
2.2.4.1.4.1. La relaxation	64
2.2.4.1.4.2. Le training autogène	65
2.2.4.1.4.3. La relaxation musculaire progressive	65
2.2.4.1.5. L'hypnose	66
2.2.4.1.6. L'autohypnose	66
2.2.4.1.7. L'Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR)	67
2.2.4.2. Les traitements médicamenteux	68
2.2.4.2.1. Les anxiolytiques.....	68
2.2.4.2.1.1. Les benzodiazépines	68
2.2.4.2.1.2. Hydroxyzine (ATARAX®).....	70
2.2.4.2.1.3. Buspirone.....	70
2.2.4.2.1.4. Prégabaline (LYRICA®).....	70
2.2.4.2.2. Les antidépresseurs	71
2.2.4.2.2.1. Les imipraminiques tricycliques	71
2.2.4.2.2.2. Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) ..	71
2.2.4.2.2.3. Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline (IRSNA).....	72
2.2.4.2.2.4. Les Inhibiteurs de Monoamine Oxydase (IMAO).....	72
2.2.4.2.2.5. Autres antidépresseurs	73
INTÉRÊT DU CBD DANS L'ANXIÉTÉ ET LA DÉPRESSION	75
3.1. Les cibles moléculaires du CBD dans l'anxiété et la dépression	75
3.1.1. Le récepteur 5-HT1A (Récepteur de la sérotonine 1A).....	75
3.1.2. Le récepteur CB1 (Récepteur Cannabinoïde 1)	76
3.1.3. Le récepteur TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloïd type 1)	76
3.1.4. Le récepteur GABA	77
3.1.5. La voie de signalisation BDNF/TrkB/mTOR et la méthylation de l'ADN.....	77
3.1.6. L'axe Hypothalamo-Hypophysaire-Corticosurrénalien (HHC).....	78
3.1.7. Le récepteur PPAR gamma (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma)	78
3.1.8. Le récepteur GPR3 (Récepteur orphelin couplé à la Protéine G3)	78
3.1.9. Le récepteur GPR55 (Récepteur couplé aux Protéines G55)	79
3.2. Les études.....	79
3.2.1. Les études dans l'anxiété	79
3.2.1.1. Étude sur le modèle animal.....	79
3.2.1.2. Études cliniques dans l'anxiété.....	83
3.2.1.2.1. Études sur des volontaires sains et en bonne santé.....	83
3.2.1.2.2. Études sur des patients psychiatriques principalement préoccupés par leurs troubles anxieux ou le manque de sommeil	85
3.2.1.2.3. Patients abstinentes de drogue présentant un trouble lié à l'usage d'héroïne.....	86
3.2.1.2.4. Étude sur les troubles anxieux liés au Syndrome de Stress Post- Traumatique (SSPT).....	88
3.2.1.2.5. Étude sur les troubles anxieux liés au Trouble d'Anxiété Sociale (TAS). 90	

3.2.2. Les études dans la dépression.....	91
3.2.2.1. Études sur le modèle animal.....	91
3.2.2.2. Études cliniques sur la dépression.....	96
LE CBD EN VENTE LIBRE ET RÔLE DU PHARMACIEN	99
4.1. Limites.....	99
4.1.1. Réglementation	99
4.1.2. Conduite automobile.....	100
4.1.3. Étiquetage et dosage.....	100
4.2. Le rôle du pharmacien.....	102
Conclusion	103
Références bibliographiques	104
Annexe : Lexique des tests.....	115
Serment de Galien	117

Table des illustrations

Figure 1 : Feuilles alternes/Feuilles opposées (8)	20
Figure 2 : Planche botanique de Cannabis sativa (9)	20
Figure 3 : Feuille de Cannabis sativa (9)	21
Figure 4 : Les trichomes de Cannabis sativa (12)	21
Figure 5 : Inflorescence composée en panicule (14)	22
Figure 6 : Fleurs mâles (15)	22
Figure 7 : Fleurs femelles (15)	23
Figure 8 : Biosynthèse des phytocannabinoïdes (16)	25
Figure 9 : Structure de l'anandamide (AEA) (22)	28
Figure 10 : Structure du 2-arachidonyleglycérol (2-AG) (23)	29
Figure 11 : Localisation des récepteurs CB1/CB2 dans le corps humain (27)	30
Figure 12 : Récepteur couplé aux protéines G (28)	31
Figure 13 : Schéma du système endocannabinoïde (29)	32
Figure 14 : Structure chimique du cannabidiol (33)	35
Figure 15 : Réaction chimique de la décarboxylation du CBDA (34)	35
Figure 16 : Schéma de l'extraction par CO2 (36)	36
Figure 17 : Spécialité EPIDYOLEX® (41)	41
Figure 18 : Synapse GABAergique (66)	51
Figure 19 : Structure chimique de la sérotonine (71)	53
Figure 20 : Synapse sérotoninergique (72)	54
Figure 21 : Structure chimique de la dopamine (74)	55
Figure 22 : Synapse dopaminergique (70)	56
Figure 23 : Structure chimique de la noradrénaline (75)	57
Figure 24 : Synthèse de la noradrénaline (67)	57
Figure 25: Schéma des structures cérébrales impliquées dans l'anxiété (76)	59
Figure 26 : Schéma de l'hypothèse monoaminergique (77)	60
Figure 27 : Schéma de l'action du CBD sur ses cibles potentielles dans l'anxiété et la dépression	75
Figure 28 : Conditionnement de la peur (130)	83
Figure 29 : Changement par rapport aux scores de base sur l'échelle visuelle analogique de l'anxiété dans une étude sur l'intérêt du cannabidiol pour la réduction du besoin impérieux et de l'anxiété dans les troubles liés à la consommation d'héroïne (134)	87
Figure 30 : Temps d'immobilité en seconde / molécules injectées (109)	91

Figure 31 : Temps d'immobilité en seconde / molécules injectées (109)	92
Figure 32 : Temps d'immobilité en seconde / molécules injectées (117)	94
Figure 33 : Raisons déclarées de l'utilisation du CBD (144).....	97
Figure 34 : Photographie du labyrinthe surélevé (158).....	115

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification phylogénétique selon APG IV (3)	19
Tableau 2: Interactions médicamenteuses et cytochromes (52,53)	45
Tableau 3 : Critères définissant un épisode dépressif caractérisé léger, modéré ou sévère (65).....	50
Tableau 4 : Benzodiazépines classées en fonction de leur demi-vie (97).....	69

Introduction

Au cours de ces dernières années, l'intérêt du public pour les avantages potentiels du cannabidiol (CBD) a augmenté de façon exponentielle et de larges gammes de préparations de CBD en vente libre sont désormais disponibles. A chaque coin de rue, les boutiques de CBD fleurissent. La pharmacie d'officine n'y échappe pas et les produits contenant du CBD y font de plus en plus leur apparition.

Si l'on se fie aux affirmations marketing, le CBD en vente libre peut tout soigner ou presque. Qu'en est-il réellement ?

Cette molécule extraite de *Cannabis sativa L.* intéresse les scientifiques car elle n'a pas d'effet psychoactif, contrairement au Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC), et son interaction avec de nombreuses cibles moléculaires suggère des applications thérapeutiques prometteuses.

En effet plus de 5800 articles scientifiques ont été publiés sur le site Pubmed dont 3500 depuis 2019. Le CBD fait donc partie des molécules les plus étudiées actuellement.

Cependant pour le moment, la seule thérapeutique approuvée par l'Agence Européenne du Médicament est l'EPIDYOLEX® pour traiter deux formes rares d'épilepsie.

Selon une étude sur l'utilisation autodéclarée du CBD réalisée en 2020, 64 % des consommateurs de CBD l'utilisent pour soulager une affection psychiatrique telle que l'anxiété et les troubles de l'humeur comme la dépression. (1)

Le pharmacien devient de plus en plus le professionnel de santé de premier recours et il se retrouve souvent face aux demandes des patients, désireux de s'automédiquer avec des traitements dits plus « naturels » comme le CBD.

Dans cette thèse nous nous demanderons donc quel est l'intérêt du cannabidiol dans le traitement des troubles anxieux et dépressifs ?

Dans une première partie, nous verrons *Cannabis sativa L.*, sa botanique et sa composition chimique. Puis nous étudierons le phytocannabinoïde choisi : le cannabidiol.

Dans une seconde partie, nous aborderons les troubles anxieux et dépressifs, les mécanismes physiopathologiques ainsi que les traitements recommandés actuellement.

Ensuite, dans une troisième partie, nous parlerons des différentes études réalisées sur le CBD et son action potentielle dans l'anxiété et la dépression.

Enfin dans une quatrième partie face aux demandes de cannabidiol nous nous questionnerons sur les limites du CBD en vente libre et sur le rôle du pharmacien.

UN PHYTOCANNABINOÏDE : LE CANNABIDIOL

1.1. Cannabis sativa L.

Le cannabis fut décrit en 1753 par le naturaliste Carl Von linné qui lui a donné le nom scientifique de *Cannabis sativa*. Linné choisit le terme de Cannabis qui, en grec, signifie « eau croupissante », tant cette plante se complait dans ces milieux (2). Nous verrons, dans un premier temps, sa place dans la classification puis, dans un second temps nous aborderons sa description botanique.

1.1.1. Classification phylogénétique

Dans le règne végétal, on distingue trois grands groupes : les Lycophytes (mousses), les Monilophytes (Fougères et prêles) et les Spermatophytes.

Les Spermatophytes regroupent les végétaux les plus perfectionnés du règne végétal : les plantes à graines. Ils se divisent en deux sous-embranchements : les Gymnospermes (plantes à ovules nus) et les Angiospermes (plantes à ovules protégés par des ovaires).

Selon la classification phylogénétique APG IV (*Angiosperms Phylogeny Group*) de 2016, *Cannabis sativa* appartient à la division des Angiospermes. (3)

La morphologie de son grain de pollen le classe dans le clade des Dicotylédones triaperturés regroupant les plantes à fleurs pourvues de deux cotylédons et d'un grain de pollen à trois ouvertures.

Il appartient à l'ordre des Rosales par la présence de plusieurs carpelles (enveloppe protectrice d'origine foliacée enfermant les ovules chez les Angiospermes(4)) et d'une fleur régulière.

Tableau 1 : Classification phylogénétique selon APG IV (3)

Embranchement	Spermatophytes
Sous embranchement	Angiospermes
Clade	Dicotylédones vraies
Clade	Noyau des Dicotylédones vraies
Clade	Superrosidées
Clade	Rosidées
Clade	Eurosidées I ou Fabidées
Ordre	Rosales
Famille	Cannabacées
Genre	Cannabis L.
Espèce	Cannabis sativa L.

Cannabis sativa L. est une plante herbacée dioïque (espèces végétales composées de pieds mâles et de pieds femelles séparés). (5)

1.1.2. Description botanique

1.1.2.1. Le système végétatif

La tige de *Cannabis sativa* est pleine, avec une consistance plutôt coriace, à section ronde. Elle a une surface cannelée et elle est pubescente.

La morphologie des feuilles varie en fonction de leurs points d'insertion. Les feuilles situées à la partie inférieure sont stipulées, opposées et palmatiséquées (feuille palmée dont les divisions atteignent la base du limbe(6)). Le limbe est la partie de la feuille principale, élargie et étalée, généralement riche en chlorophylle (7). La feuille est composée de 5 à 7 folioles inégales allongées et dentées. Elles sont pétiolées.

Vers le sommet de l'axe, les feuilles deviennent alternes, simple ou à 3 segments seulement.

Les folioles ont un limbe mince avec un bord denté et un sommet pointu. Leurs deux faces sont pubescentes. (2)

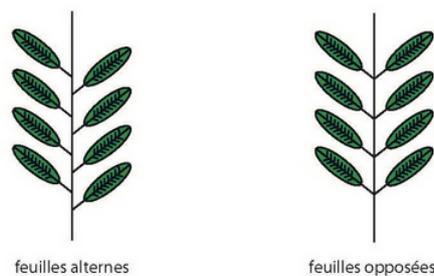


Figure 1 : Feuilles alternes/Feuilles opposées (8)

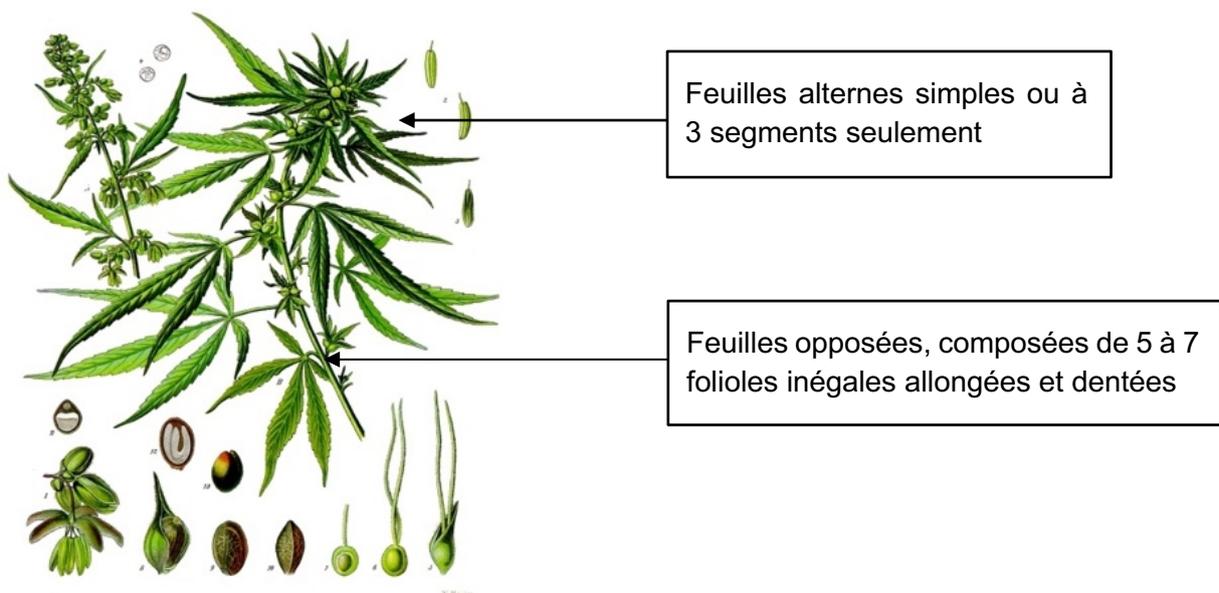


Figure 2 : Planche botanique de *Cannabis sativa* (9)

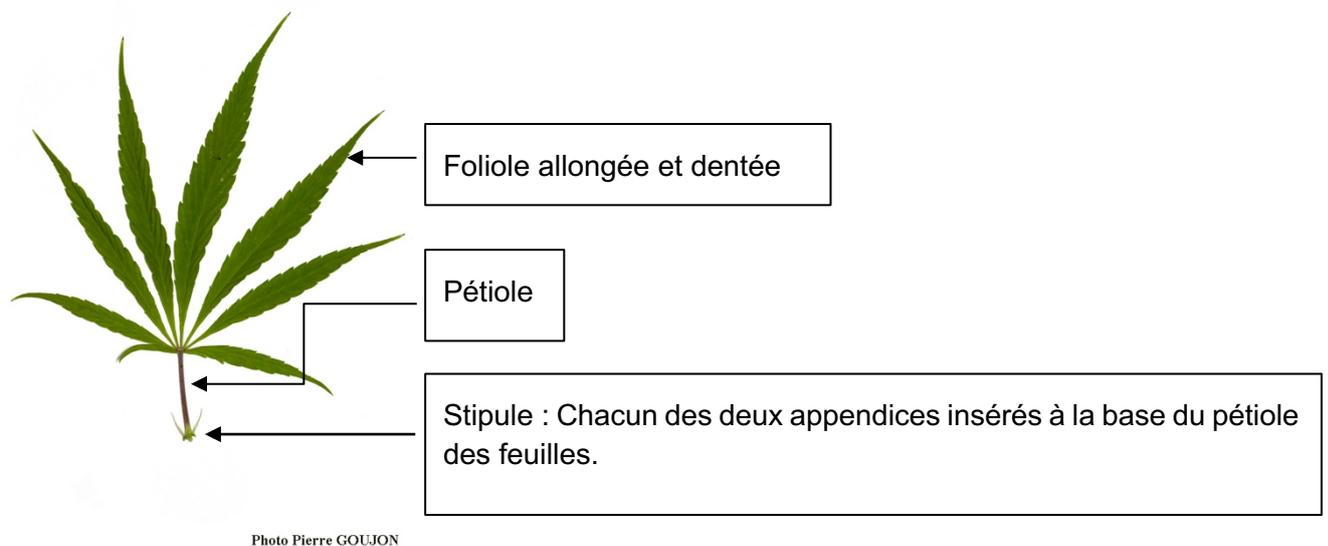


Figure 3 : Feuille de Cannabis sativa (9)

Les feuilles de *Cannabis Sativa* présentent différents types de poils appelés trichomes. Les trichomes sont des « excroissances » de la plante. Ils peuvent avoir différentes fonctions comme « augmenter la surface d'absorption d'une racine », « réfléchir la lumière du soleil » pour limiter l'évaporation de l'eau ou encore avoir un rôle de protection pour défendre la plante contre ses prédateurs. (2)

Jean Bruneton décrit, dans son ouvrage Pharmacognosie, l'existence de « poils tecteurs nombreux » et de « poils sécréteurs ». Les poils tecteurs sont des trichomes non sécréteurs. Ces poils sont « unicellulaires, à paroi lisse et à extrémité recourbée ». Certains présentent des renflements à la base, dus à la présence de cristaux de carbonate de calcium. On parle alors de poils à cystolithes. (10)

Les poils sécréteurs sont « à pied pluricellulaire plurisériel » et à tête « pluricellulaire globuleuse ». Ces trichomes produisent une résine riche en cannabinoïdes et en terpènes. Ils se situent principalement au niveau des bractées des inflorescences femelles. (11)

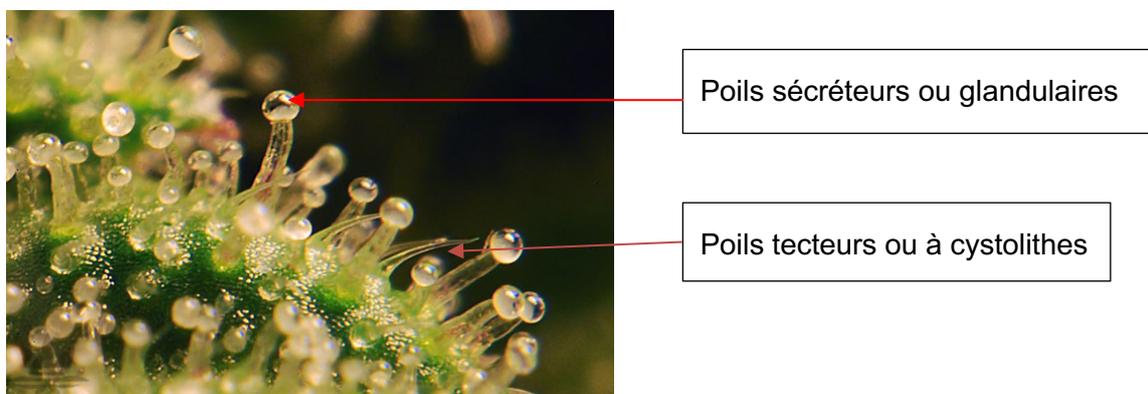


Figure 4 : Les trichomes de Cannabis sativa (12)

1.1.2.2. L'appareil reproducteur

Le cannabis est dioïque, les fleurs mâles et femelles se développent donc sur des plants séparés.

L'organe reproductif de la fleur mâle est l'androcée. Il correspond à l'étamine. Une étamine se compose d'un filet dans le prolongement duquel on trouve une anthère. L'anthère est la partie fertile car elle contient le pollen.

Les fleurs mâles sont composées de cinq étamines et de cinq tépales verts (le tépale est une pièce de l'enveloppe florale lorsqu'elle est simple, c'est-à-dire lorsqu'on ne peut pas distinguer des pétales et des sépales). (13)

Chez le chanvre, les pieds mâles sont plus grêles et moins feuillus que les pieds femelles. Mais les conditions de culture modifient beaucoup l'aspect de la plante. Ses fleurs sont discrètes et en panicules. (2,5,11)

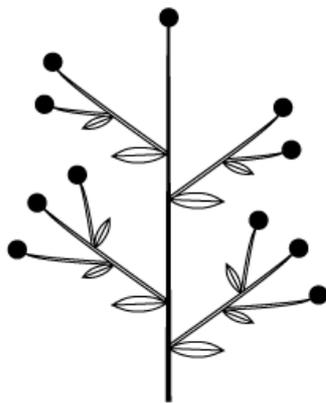


Figure 5 : Inflorescence composée en panicule (14)



Figure 6 : Fleurs mâles (15)

L'organe reproductif de la fleur femelle est le gynécée.

Les fleurs femelles sont composées d'une enveloppe enfermant les ovules, appelée le carpelle.

Le stigmate permet de capter les grains de pollen. Ils pourront ensuite atteindre les ovules via le style.

Le carpelle est une enveloppe protectrice d'origine foliacée enfermant les ovules chez les angiospermes. Le carpelle comprend 3 parties : l'ovaire, le style, le stigmate. (4)

Ils sont en cymes compactes, entremêlées de bractées : le calice urcéolé enveloppe l'ovaire bicarpellé mais l'un des carpelles avorte et il n'y a qu'un seul ovule. (2,5,11)



Figure 7 : Fleurs femelles (15)

Le fruit usuellement nommé « chévenis » est un akène ovoïde lisse, grisâtre de 2,5 à 3,5 mm de long sur 2,5 à 3 mm de diamètre. L'akène est un fruit sec indéhiscent dont les parois sont distinctes de l'unique graine qu'il renferme. (11)

1.1.3. Chimiotaxonomie de *Cannabis sativa*

Le nombre total de composés naturels identifiés ou isolés de *Cannabis sativa* n'a cessé d'augmenter au cours des dernières décennies. En 1980, Turner a rapporté 432 composés de cette plante et ce nombre est passé, en 1995, à 483. Entre 1995 et 2005, sept composés ont été ajoutés. (16)

La chimiotaxonomie permet de classer une espèce vivante en fonction de sa composition chimique. Concernant le cannabis, elle permet de classer les différentes espèces en fonction de leur concentration en phytocannabinoïdes. La distinction entre le cannabis de type drogue et le cannabis de type industriel consiste à calculer le rapport des principaux cannabinoïdes, THC, CBN et CBD.

Ainsi, l'Office des Nations Unies contre les drogues et le crime propose une méthode d'analyse effectuée à l'aide de la chromatographie en phase gazeuse ou de la chromatographie liquide (LC). (17)

$$X = \frac{[THC] + [CBN]}{[CBD]}$$

[THC] Aire de THC dans le chromatogramme
 $X > 1$ Cannabis de type drogue
 $X < 1$ Cannabis de type fibres

1.1.4. Biosynthèse du CBD et des phytocannabinoïdes

On appelle phytocannabinoïdes les cannabinoïdes synthétisés dans *Cannabis S.*, en opposition aux cannabinoïdes synthétiques (élaborés en laboratoire) ou aux cannabinoïdes endogènes sécrétés par certains animaux.

Les phytocannabinoïdes sont biosynthétisés par une voie commune dans les trichomes glandulaires des fleurs femelles. Ils sont produits par la plante en tant que métabolites secondaires. Ils ne participent donc pas à la croissance de la plante mais plutôt aux relations de la plante avec son environnement (défense ou pollinisation).

Les phytocannabinoïdes sont présents dans la plante de cannabis sous forme d'acide carboxylique. Les acides carboxyliques sont des composés qui sont très répandus dans la nature. Ils forment la famille des acides gras, principaux constituants des lipides. (18)

Par action d'une source de chaleur (ou d'une température ambiante élevée), les acides carboxyliques sont décarboxylés afin de devenir des éléments neutres, les rendant ainsi biodisponibles.

Depuis le début des recherches chimiques sur *Cannabis sativa*, 120 cannabinoïdes ont été isolés à ce jour. Les plus abondants sont : Δ -9-tétrahydrocannabinol (Δ -9-THC), Δ -8-tétrahydrocannabinol (Δ -8-THC), cannabigérol (CBG), cannabichromène (CBC), cannabidiol (CBD), cannabiodiol (CBND), cannabielsoïne (CBE), cannabicyclol (CBL), cannabinol (CBN) et cannabitriol (CBT). (16)

La première étape de la voie de biosynthèse des cannabinoïdes est la formation d'acide olivétolique, dont la voie de biosynthèse n'a pas été entièrement élucidée. L'acide olivétolique et le géranyldiphosphonate sont couplés sous l'influence de l'olivétolate géranyltransferase donnant l'acide cannabigérolique (CBGA).

Celui-ci est à son tour oxydo-cyclisé par la Δ -9-acide-tétrahydrocannabinolique (Δ -9-THCA) synthase, l'acide cannabidiolique (CBDA) synthase et l'acide cannabichroménique (CBCA) synthase.

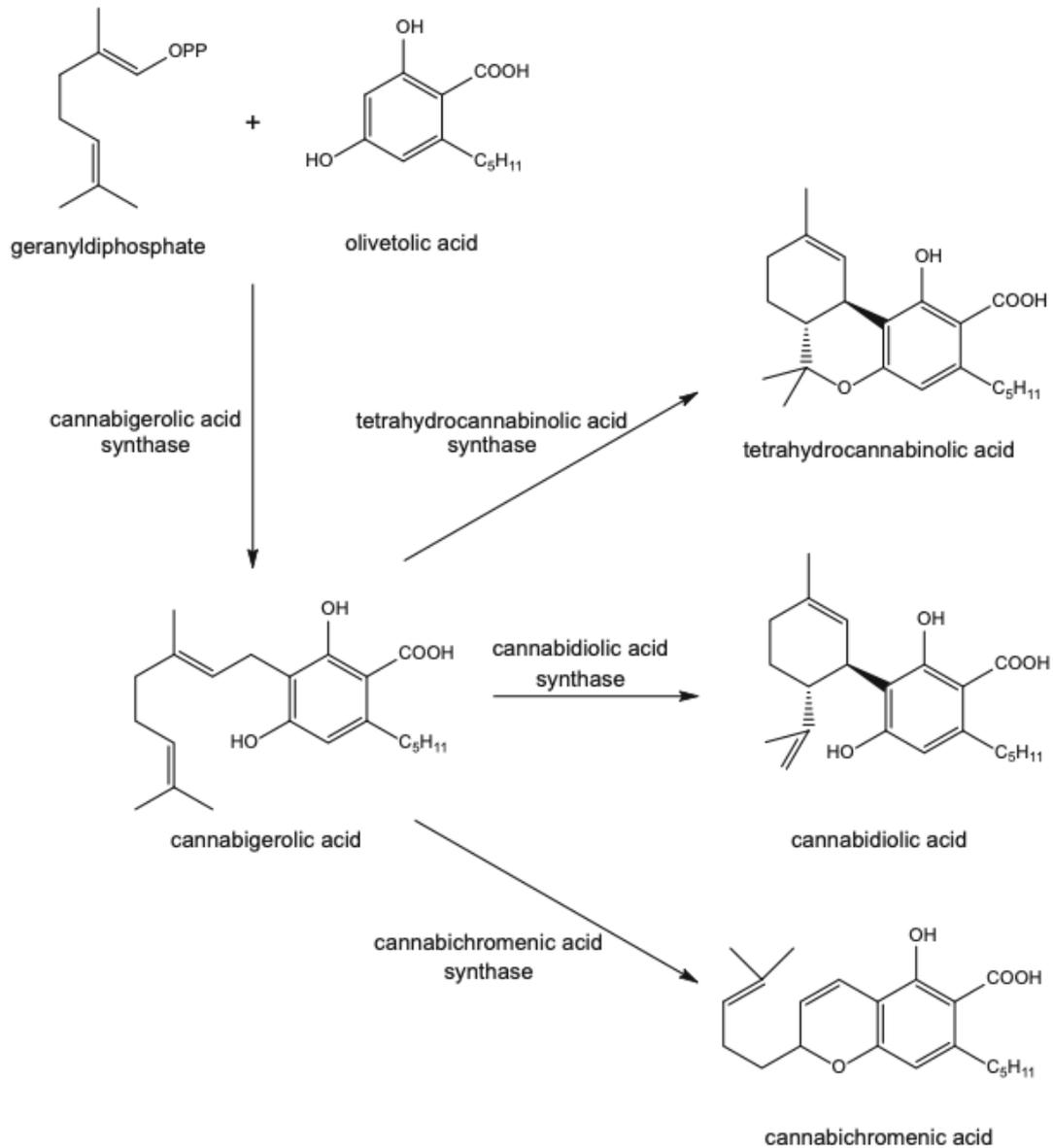


Figure 8 : Biosynthèse des phytocannabinoïdes (16)

Les cannabinoïdes ont été subdivisés en dix sous-classes.

Type cannabigérol (CBG)

Le CBG est le premier cannabinoïde à avoir été identifié. Il est la forme décarboxylée de l'acide cannabigérolique. Le CBG est le premier cannabinoïde produit dans la voie de synthèse des cannabinoïdes. Il est le précurseur de l'acide Δ -9-THC, cannabidiolique et cannabichroménique. Normalement, il est présent à des concentrations relativement faibles dans la plante car il est en majorité métabolisé en composés finaux, sauf chez les souches sélectionnées à cette fin.

Type cannabichromène (CBC)

L'acide cannabichroménique (CBCA) est un phytocannabinoïde très peu répandu qui est produit de façon importante lors de la croissance des plantes de cannabis.

Type cannabidiol (CBD)

L'acide cannabidiolique (CBDA) est le phytocannabinoïde le plus abondant dans la variété *Cannabis sativa* L. Sa forme décarboxylée le CBD, est un composé non psychoactif. Le CBDA est un précurseur du CBD. Le CBDA contient un atome de carbone et se transforme en CBD : c'est le processus de décarboxylation.

Type Δ -9-Tétrahydrocannabinol (THC)

L'acide Δ -9-tétrahydrocannabinol (THCA) est le phytocannabinoïde le plus connu et le plus abondant. Sa forme décarboxylée le Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC), est responsable du principal effet psychoactif ressenti lors de la consommation de cannabis.

Type Δ -8-Tétrahydrocannabinol (Δ -8-THC)

Le Δ -8-THC et son homologue, le Δ -8-ATHC, sont des artefacts.

Type Cannabicyclol (CBL)

Le cannabicyclol est issu de la dégradation du cannabichromène (CBC). Le CBL est un métabolite du CBC créé par la chaleur.

Type Cannabielsoïne (CBE)

Métabolites issus du CBD.

Le Cannabinol (CBN)

Le Cannabinol (CBN) est un phytocannabinoïde produit par l'oxydation du Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC). Il n'est donc pas produit par la plante de cannabis. Il est détectable dans des échantillons anciens de plantes de cannabis et de produits dérivés.

Cannabitriol (CBT)

9 cannabinoïdes de type CBT ont été décrits. Ils se caractérisent par une substitution de groupe hydroxy-, synthétisé à partir du THCA. Il a été découvert en 2014.

(16,19–21)

1.1.5. Les terpénoïdes

En plus des cannabinoïdes, on retrouve d'autres métabolites secondaires dans *Cannabis sativa*.

Les terpènes sont une classe importante de composés produits par *Cannabis sativa*, contribuant à son arôme caractéristique. Chaque souche de cannabis porte un profil terpénoïde typique différent des autres souches à la fois qualitativement et quantitativement en fonction de leurs quantités relatives et de l'assemblage des terpènes donnés présents. Les terpènes et les terpénoïdes ne sont pas propres au cannabis, car de nombreuses autres plantes à fleurs en produisent également.

Les terpènes sont des composés organiques constitués de blocs de construction d'hydrocarbures appelés isoprènes. L'isoprène est une molécule composée de cinq atomes de carbone liés à huit atomes d'hydrogènes (C₅H₈). Les terpènes sont classés en fonction du nombre de paires d'isoprènes utilisées pour construire le terpène individuel (mono, sesqui, di...). Composant respectivement des monoterpènes à 10 carbones, des sesquiterpènes à 15 carbones ou des diterpènes à 20 carbones. Ces trois groupes sont les terpènes les plus abondants dans les huiles essentielles des plantes, y compris le genre *Cannabis*. Les sesquiterpènes et ses plus gros terpènes ont tendance à se dégrader en monoterpènes avec le temps ou lors d'une exposition à la chaleur ou aux UV et à la lumière visible. Ils sont responsables de l'odeur caractéristique des plantes du genre *Cannabis*.

Les terpénoïdes du *Cannabis sativa* sont au nombre de 200. Ils comprennent, entre autres, l'alpha-pinène, le limonène, le bêta-myrcène, le D-linalol, l'oxyde de caryophyllène et le bêta-caryophyllène, qui est généralement le terpénoïde le plus commun chez *Cannabis sativa* et le plus important sur le plan quantitatif dans les extraits de *Cannabis sativa*. La proportion de monoterpènes (notamment le limonène, le myrcène et le pinène) dans les plantes est généralement supérieure à la proportion de sesquiterpènes, mais les monoterpènes se volatilisent rapidement durant le traitement, le séchage et l'entreposage, ce qui mène à l'augmentation de la proportion relative de sesquiterpènes, notamment de caryophyllène. La combinaison particulière de mono- et de sesquiterpénoïdes détermine la viscosité de la matière résineuse des trichomes. (19,21)

1.1.6. L'effet entourage

L'effet entourage a été défini pour la première fois par le Pr. Mechoulam, scientifique israélien spécialiste du cannabis. Ses recherches l'ont conduit à l'élaboration de l'hypothèse selon laquelle l'intégralité de l'effet est supérieure à la somme des effets de ses parties contributives. Ainsi, les terpénoïdes et les flavonoïdes augmenteraient l'effet du THC ou du CBD.

Cependant, cette hypothèse n'a pas été prouvée et nécessite d'autres investigations.

1.1.7. Système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde est un système modulateur biologique présent dans le système nerveux central (SNC) de la plupart des vertébrés ainsi que dans les systèmes périphériques des tissus. Il se compose des récepteurs cannabinoïdes, de leurs ligands endogènes, les endocannabinoïdes, ainsi que d'un certain nombre d'enzymes spécialisées dans leur synthèse et leur dégradation. (Figure 13)

3 familles de ligands cannabinoïdes :

- Ligands endogènes : les principaux endocannabinoïdes : anandamide (AEA) et le 2-arachidonylglycérol (2-AG),
- Ligands exogènes naturels : les phytocannabinoïdes, comme vu précédemment,
- Ligands synthétiques : cannabinoïdes de biosynthèse.

1.1.7.1. Ligands endogènes

L'anandamide (AEA) et le 2-arachidonylglycérol (2-AG) sont les principaux ligands endogènes isolés à partir de tissus des systèmes nerveux central et périphérique. Ces deux molécules sont les seules capables de se lier aux récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2) et de mimer les effets pharmacologiques et comportementaux du Δ -9-THC.

Ils sont synthétisés dans le cytoplasme des neurones puis stockés dans des vésicules synaptiques. A la suite d'une excitation de la terminaison nerveuse par un potentiel d'action, ils sont excrétés par exocytose dans la fente synaptique. L'AEA et le 2-AG peuvent être produits sur demande après stimulation de différents récepteurs conduisant à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires. Du fait de leur nature lipidique, ils ne sont pas stockés dans les vésicules synaptiques. L'AEA et le 2-AG peuvent être alors libérés par la cellule immédiatement après leur production.

L'anandamide (AEA)

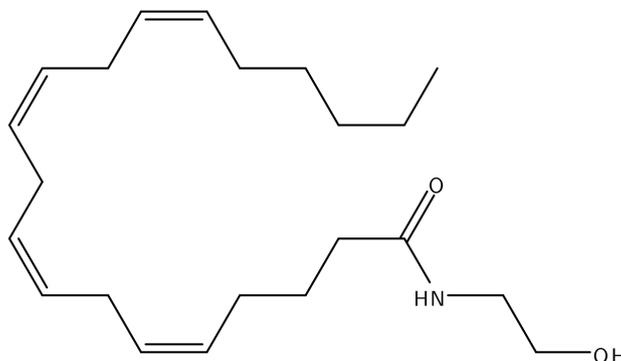


Figure 9 : Structure de l'anandamide (AEA) (22)

Il est produit à partir de l'hydrolyse, par la phospholipase D (PLD), du lipide membranaire N-arachidonyl-phosphatidyléthanolamine (NAPE). Une fois libéré, l'anandamide peut agir sur les récepteurs CB puis être recapturé par les cellules grâce à un transporteur spécifique. L'anandamide est ensuite dégradé par une enzyme, la FAAH (Fatty Acide Amine Hydroxylase), située au niveau post-synaptique des cellules nerveuses.

Les niveaux d'anandamide dans le cerveau sont comparables à d'autres neurotransmetteurs tels que la dopamine ou la sérotonine. Les plus hauts niveaux correspondent aux zones de fortes expressions du récepteur CB1 c'est-à-dire l'hippocampe, le striatum, le cervelet ou le cortex. L'anandamide se lie préférentiellement aux récepteurs CB1 par rapport au récepteur CB2. L'anandamide est un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes.

Le 2-arachidonylglycérol (2-AG)

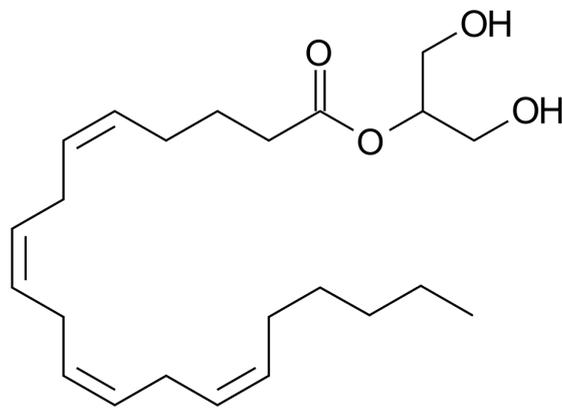


Figure 10 : Structure du 2-arachidonylglycérol (2-AG) (23)

Le 2-AG est issu de la dégradation d'un lipide membranaire, le diacylglycérol (DAG), par une enzyme la diacylglycérol lipase (DAGL). Après sa libération, le 2-AG peut être recapté par les cellules grâce au transporteur de l'anandamide, puis être hydrolysé par une enzyme à activité monoacylglycérol lipase (MAGL) de nature encore inconnue. (24–26)

1.1.7.2. Récepteurs cannabinoïdes

Il existe deux types de récepteurs cannabinoïdes : CB1 et CB2. Le CB1 a été isolé pour la première fois au début des années 1990 à partir du cerveau de rat. Les récepteurs CB1 sont principalement exprimés dans les neurones du système nerveux central (dans le cerveau et la moelle épinière) et les neurones périphériques (ganglions de la racine dorsale, neurones sensoriels). Les récepteurs CB2 sont principalement exprimés dans le système immunitaire (rate, amygdales), mais aussi de façon moins importante dans les cellules gliales du système nerveux et dans les neurones. (Figure 13)

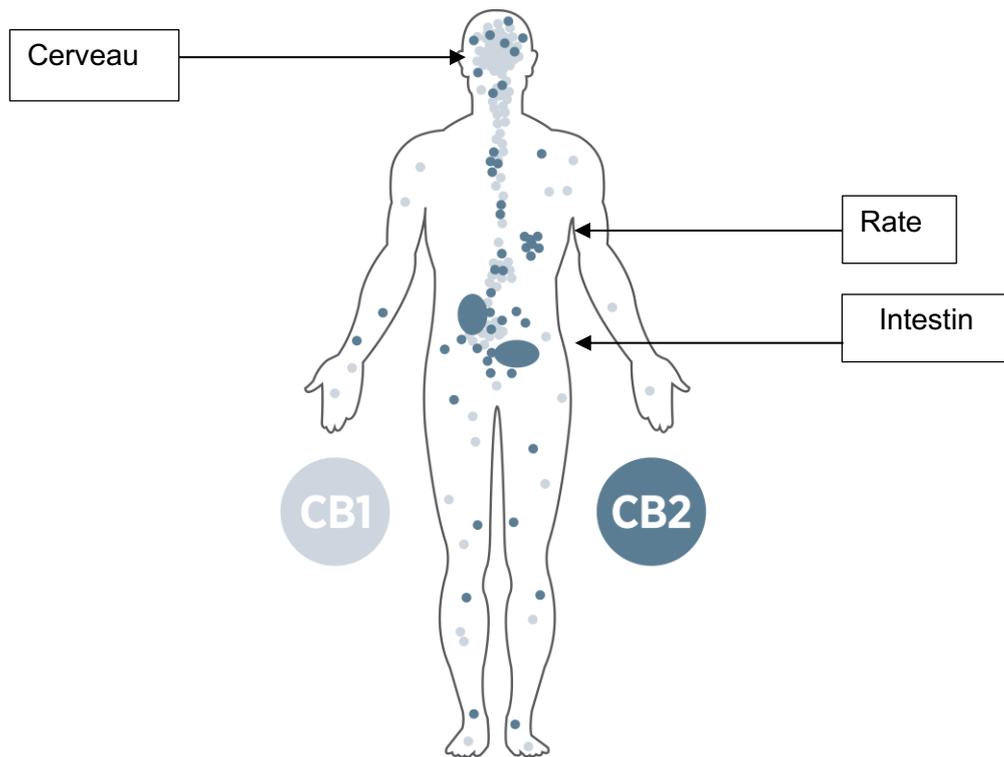


Figure 11 : Localisation des récepteurs CB1/CB2 dans le corps humain (27)

Les deux récepteurs cannabinoïdes appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). L'unité de signalisation de base d'un RCPG comprend un récepteur, une protéine G et un effecteur. Le récepteur fixe son médiateur au niveau extracellulaire et la protéine G joue le rôle de transducteur dont l'activation induit la mobilisation d'un effecteur de nature protéique. Ces récepteurs sont tous caractérisés par une structure protéique de base commune présentant sept domaines hélicoïdaux transmembranaires, trois boucles extracellulaires, trois boucles intracellulaires, une extrémité N-terminale extracellulaire et une extrémité C-terminale intracellulaire.

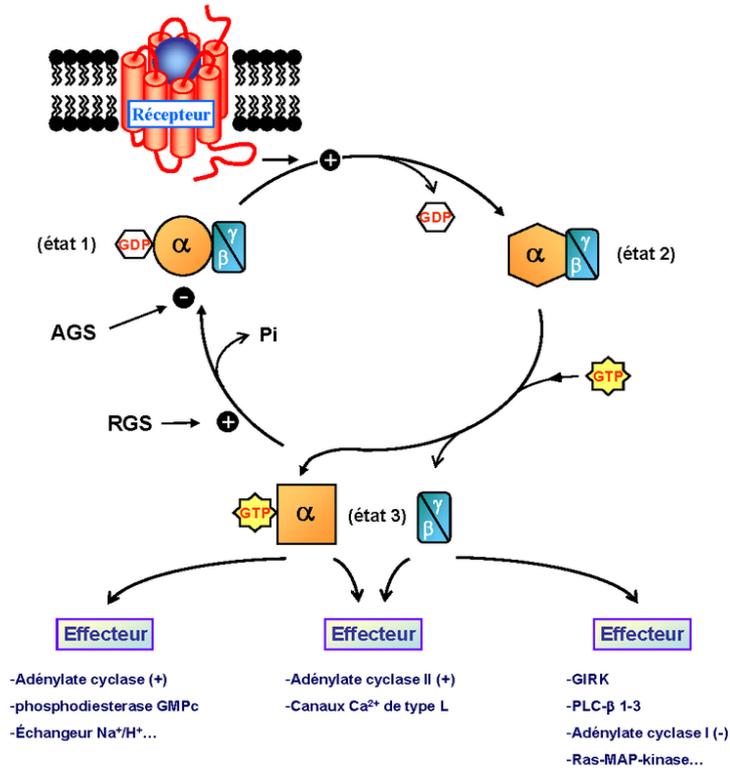


Figure 12 : Récepteur couplé aux protéines G (28)

Ils sont couplés aux protéines Gi (inhibitrices) et Go. Le ligand va se fixer sur le récepteur et la structure de la protéine G qui est couplée au récepteur va être modifiée. La protéine devient alors active et elle agit sur un effecteur qui sera soit une enzyme soit un canal ionique. L'activation des récepteurs cannabinoïdes agit sur trois voies principales de signalisation intracellulaires.

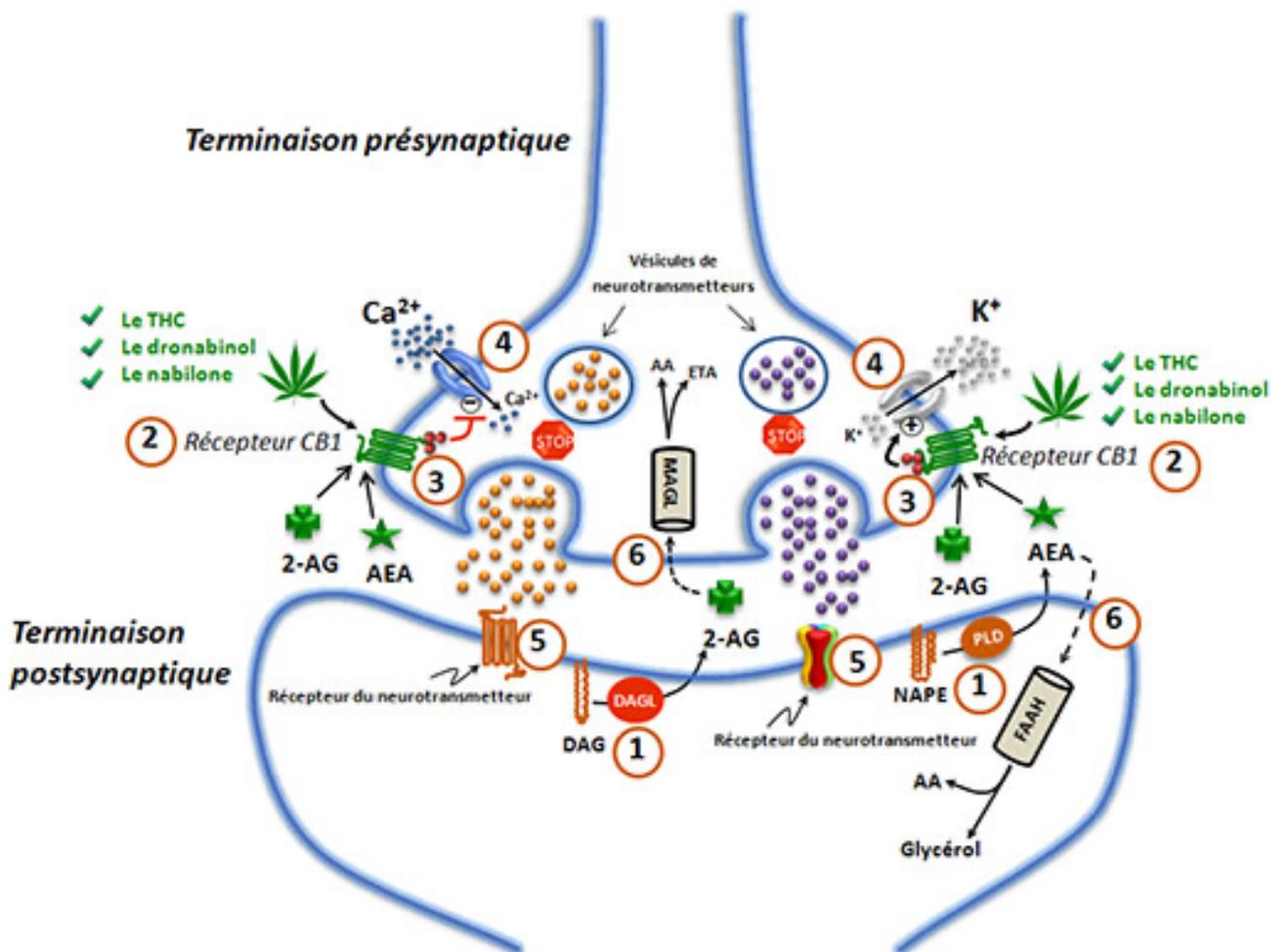


Figure 13 : Schéma du système endocannabinoïde (29)

Les 3 voies principales (Figure 13)

Inhibition de l'adénylate cyclase

L'adénylate cyclase est l'enzyme responsable de la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), l'un des principaux seconds messagers intracellulaires.

L'activation des récepteurs par les phytocannabinoïdes et endocannabinoïdes va entraîner l'inhibition de l'adénylate cyclase. L'inhibition est réversible, dose-dépendante et médiée par une protéine Gi/Go. La baisse d'AMPc dans la cellule entraîne une inhibition de la protéine kinase dépendante de l'AMPc, la PKA, et l'augmentation des protéines phosphorylées en tyrosine, comme la protéine kinase FAK

Voie des protéines MAP kinases

Les MAP kinases jouent un rôle central dans les processus de différenciation morphologique et de survie neuronale. Plusieurs membres de la famille des MAP kinases sont abondamment présents dans le cerveau et sont activés lors d'événements physiologiques ou pathologiques (ischémie, épilepsie). Les cannabinoïdes sont capables d'activer la voie des MAP kinases

telles que ERK1/2, impliquée dans la régulation de l'expression de gènes et de la synthèse protéique. Cet effet est dose-dépendant et indépendant de l'inhibition de la production d'AMPc.

D'autres voies de signalisation activatrices sont également concernées par la liaison des cannabinoïdes à leurs récepteurs : Jun kinase (JNK) et p38-kinase, impliquées dans la régulation de l'expression de gènes et dans les processus de mort cellulaire par apoptose ; Akt, impliquée essentiellement dans la survie cellulaire, mais aussi dans la régulation du métabolisme du glucose, NFκB impliquée dans l'inflammation.

Par ailleurs, CB1 et CB2 activent l'échangeur Na⁺/H⁺ pouvant ainsi jouer un rôle dans la protection des cellules nerveuses vis-à-vis des variations du pH intracellulaire.

Modulation des canaux ioniques

L'activation du récepteur CB1 provoque une inhibition indirecte des canaux calciques sensibles au voltage de type N, L et Q/P, par le biais d'une protéine Gi/Go mais indépendante de l'activité cyclasique. Mais ils augmentent par ailleurs l'activité des canaux potassiques. La conséquence est donc une augmentation extracellulaire de médiateurs. Les effets sur les courants potassiques tendent à réduire la durée du potentiel d'action.

Ces canaux calciques sont localisés préférentiellement au niveau présynaptique et sont impliqués dans le contrôle de la libération des neurotransmetteurs. L'inhibition des canaux calciques au niveau présynaptique entraîne une diminution importante de la libération de neurotransmetteurs (GABA et glutamate). Ces emplacements facilitent leur inhibition de la libération des neurotransmetteurs, qui est l'une des principales fonctions du système endocannabinoïde.

Autres récepteurs

Il a pu être mis en évidence trois autres récepteurs cannabinoïdes, de la famille des RCPG, qui avaient été clonés mais que l'on qualifiait de « récepteurs orphelins » car on n'avait pas identifié leur ligand endogène. On a appelé ces récepteurs « récepteurs non-CB1/CB2 ». Ce sont les récepteurs GPR18, GPR55 et GPR119. (24,26,30)

1.1.7.3. Ligands synthétiques

Les cannabinoïdes de synthèse sont un groupe de substances qui imitent les effets du THC. Comme lui, ils se lient aux mêmes récepteurs cannabinoïdes dans le cerveau et d'autres organes de la même façon que l'anandamide. Ils ont été développés à l'origine dans le but de trouver de nouveaux traitements. Le THC est la substance responsable principalement des effets psychoactifs du Cannabis et c'est pour cette raison que ces substances ont été utilisées pour créer une large gamme d'« euphorisants légaux ». La première substance détectée est le JWH-018, vendue sous le nom « Spice », découverte en 2008 par des enquêteurs de la police scientifique.

Les cannabinoïdes de synthèse sont constitués de 22 à 26 atomes de carbone et se lient plus fortement aux récepteurs que le THC. Ceci explique l'important effet psychoactif de ces substances. Par exemple, L'HU-210 se lie plus de 100 fois plus fortement au récepteur CB1 que le THC.

Ils sont divisés en sept groupes structuraux principaux :

- les naphthoylindoles (exemple : JWH-018, JWH-073 et JWH-398),
- les naphthoylpyrroles,
- les naphthylméthylindoles,
- les naphthylméthylindènes,
- les phénylacétylindoles (exemple : JWH-250),
- les cyclohexylphénols (exemple : CP47,497),
- les cannabinoïdes classiques (exemple HU-210),

On peut également citer le Nabilone (Césamet®), indiqué dans la prévention et le traitement des vomissements sous traitement anticancéreux. Cette spécialité n'est pas disponible en France. Le Dronabinol (Marinol®) est un THC obtenu par synthèse et indiqué dans : le traitement et la prévention des nausées et vomissements associés à la chimiothérapie anticancéreuse, le traitement des douleurs neuropathiques, l'anorexie du patient atteint du SIDA ou d'un cancer. Depuis 2003, il bénéficie d'une ATU nominative dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales et périphériques après échec des antalgiques de première ou de deuxième ligne. Les conditions de prescription et de délivrance respectent la réglementation des stupéfiants.(31,32)

1.2. Le Cannabidiol (CBD)

Comme vu dans la partie précédente, le CBD est l'un des cannabinoïdes les plus étudiés. Il est présent dans *Cannabis sativa L.* sous la forme de CBDA (acide cannabidiolique). Il a besoin d'être décarboxylé pour aboutir à la forme CBD. Sa structure est lipophile.

Le CBDA se transforme en CBD lorsque les fleurs sont chauffées.

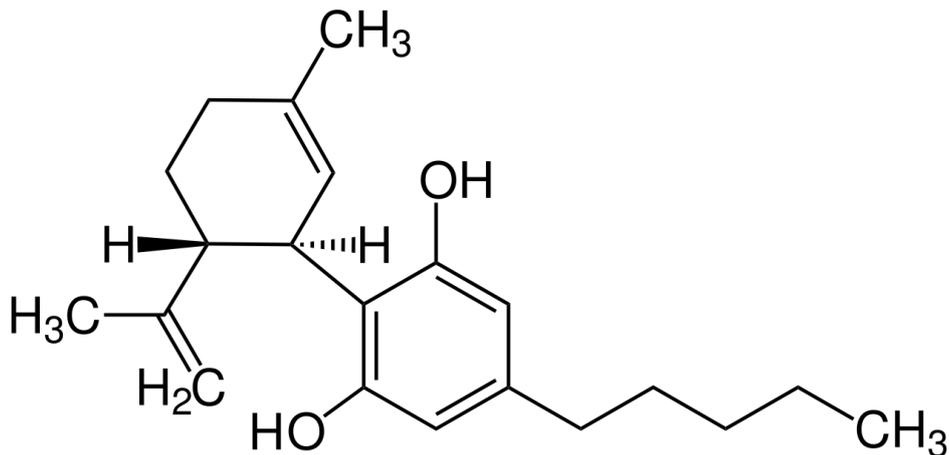


Figure 14 : Structure chimique du cannabidiol (33)

1.2.1. La décarboxylation du CBD

La décarboxylation est une réaction chimique au cours de laquelle une molécule de CO₂ est éliminée d'une molécule organique, le plus souvent par chauffage. Concernant le CBD, la température la plus adaptée est comprise entre 100 et 120°C pendant 30 min à 1 h. La décarboxylation se fait naturellement lorsque le cannabis est fumé. (34,35)

Decarboxylation reaction

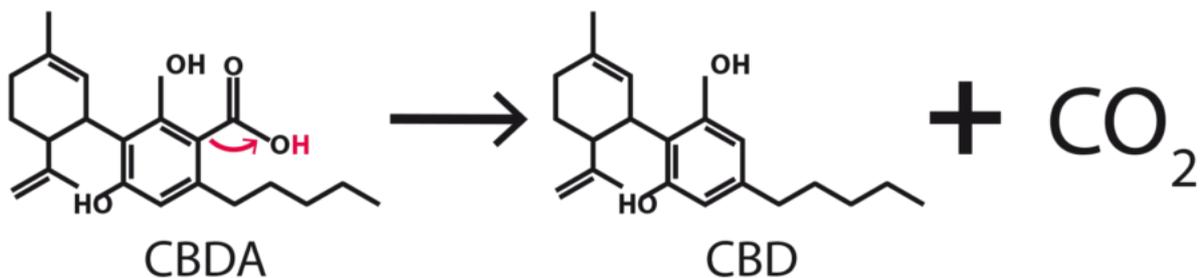


Figure 15 : Réaction chimique de la décarboxylation du CBDA (34)

1.2.2. L'extraction

Il existe 3 principales méthodes d'extraction du CBD.

L'extraction à l'huile

Il s'agit d'une méthode ancienne, simple et peu coûteuse. Tout d'abord, la matière végétale doit être chauffée afin de décarboxyler les matières végétales crues, activant de la sorte les cannabinoïdes. L'étape suivante est l'ajout d'huile végétale chaude (olive, coco, chanvre, lin...) au cannabis puis le mélange est chauffé à 100°C pendant 1 à 2 h. L'huile finit par s'évaporer et laisse derrière elle une huile au CBD fortement concentrée.

L'extraction par solvants liquides

L'extraction du CBD par solvants liquides implique l'utilisation d'éthanol, de butane, de propane, d'isopropyle ou d'alcool. Ces solvants sont hautement inflammables, ce qui en fait la méthode d'extraction la plus dangereuse. La méthode repose sur la dissolution des cires végétales de la plante de cannabis qui renferment les cannabinoïdes.

La première étape est également la décarboxylation des matières végétales. Le solvant est versé sur ces matières végétales afin d'en extraire les cannabinoïdes. Ces derniers sont ensuite récupérés par évaporation et se présentent sous forme d'huile concentrée.

L'extraction par CO₂ ou extraction par fluide supercritique

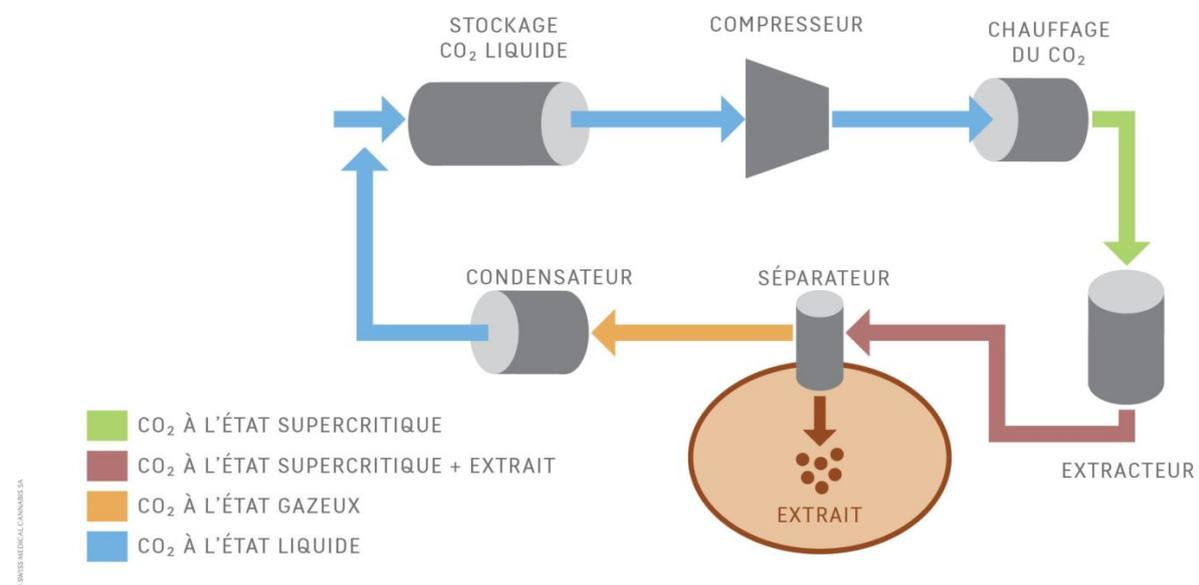


Figure 16 : Schéma de l'extraction par CO₂ (36)

Le dioxyde de carbone (CO₂) est utilisé depuis la fin des années 1970 dans les industries alimentaire, cosmétique, pharmaceutique et chimiques, afin d'extraire certaines molécules des végétaux.

Il est utilisé dans son état supercritique lorsque le dioxyde de carbone est à une température supérieure à 31°C et une pression supérieure à 74 bars. On parle alors de fluide supercritique.

La plante de cannabis est ensuite exposée à cette forme liquide de CO₂, dont les propriétés permettent de dissoudre certaines matières végétales. Ce procédé provoque une libération des composés actifs du chanvre dans le solvant qui passe ensuite dans une autre chambre dont la température et la pression sont contrôlées afin de mieux séparer les cannabinoïdes et les terpènes, avant de retransformer le CO₂ en gaz.

De l'extraction à l'huile de CBD

Une fois l'huile de CBD obtenue à l'état brut, l'extrait est encore raffiné par le biais d'un processus appelé « hivernage ». Cette étape permet d'éliminer tous les solvants, la chlorophylle, les cires et les autres lipides indésirables, afin d'obtenir une huile de chanvre contenant 70 à 90 % de CBD ainsi que d'autres cannabinoïdes et terpènes.

Il existe 2 types d'huiles qui peuvent être produites à base d'extrait de cannabis :

- Le CBD à spectre complet : Cette huile n'élimine aucun cannabinoïde (y compris THC), ni composés naturels associés à l'effet entourage comme les terpènes,
- Le CBD à large spectre : Cette huile est très similaire à l'huile à spectre complet, mais le THC a été supprimé.

L'huile de CBD à large spectre consiste à ajouter une étape supplémentaire au processus de fabrication, la chromatographie à phase liquide. La phase liquide du chromatographe se lie au THC de manière sélective, l'éliminant à basse température, tandis que les autres cannabinoïdes, terpènes et acides aminés, restent intacts.(36,37)

1.2.3. Bioproduction de CBD

Le CBD de synthèse est un cannabinoïde synthétique qui a été créé en laboratoire. Il est produit à partir de substances chimiques et n'est pas issu de la plante de cannabis.

Il est possible de produire du CBD de synthèse à partir de bactéries ou du houblon grâce à une technique appelée « bioproduction ». Cette technique consiste à utiliser des micro-organismes tels que des bactéries pour produire des molécules de CBD à partir de matières premières naturelles, le sucre ou l'amidon.

Des scientifiques de l'université de Californie à Berkley ont démontré qu'il est possible de produire du CBD de synthèse à l'aide de bactéries E.coli.

E. coli, est une bactérie largement utilisée dans la production de protéines recombinantes en raison de sa capacité à produire de grandes quantités de protéines dans un temps court.

Pour produire du CBD de synthèse à l'aide de bactéries E.coli, on commence par insérer un gène codant pour la synthèse de CBD dans le génome de la bactérie. Elle est ensuite cultivée

en présence de sucre ou d'amidon, utilisés comme source de nourriture. Au cours de sa croissance, E. coli produit du CBD de synthèse grâce au gène inséré.

La bioproduction de CBD de synthèse présente plusieurs avantages par rapport à la synthèse chimique traditionnelle. Elle est moins coûteuse, plus rapide et plus respectueuse de l'environnement car elle utilise des matières premières renouvelables et elle produit moins de déchets chimiques.

Cependant, la bioproduction de CBD de synthèse est encore en phase de développement et elle n'est pas encore largement utilisée pour produire du CBD de synthèse à grande échelle. (38)

1.2.4. Pharmacocinétique

- Absorption : L'absorption du CBD varie selon la voie d'administration utilisée. Le CBD est très lipophile et a donc une faible biodisponibilité orale (environ 6 %), due à l'effet de premier passage hépatique.

L'administration par voie inhalée réduit le métabolisme de premier passage hépatique. Cependant, la biodisponibilité de la voie inhalée dépend de différents facteurs comme le nombre, la durée et l'intervalle des bouffées. La disponibilité moyenne serait de 31 %.

La voie sublinguale permet une absorption rapide par la muqueuse buccale.

Le taux plasmatique peut être augmenté par voie orale si la prise est concomitante à un repas riche en matière grasse car les lipides augmentent son absorption.

- Distribution : La distribution se fait rapidement dans les organes bien vascularisés, (poumon, cœur, foie). En cas d'utilisation chronique, les cannabinoïdes peuvent s'accumuler dans les tissus adipeux. La distribution peut donc être affectée par la taille et la composition corporelle et les états pathologiques influençant la perméabilité des barrières hémato-tissulaires.
- Métabolisation : Principalement métabolisé au niveau du foie par les enzymes CYP450 et UGT et dans l'intestin par hydroxylation et par oxydation
- Élimination : La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination du CBD est longue. La $\frac{1}{2}$ vie moyenne, après administration intraveineuse, est d'environ 24 h et d'environ 21 h après inhalation. L'administration orale quotidienne répétée de CBD a révélé une $\frac{1}{2}$ vie d'élimination allant de 2 à 5 jours. Le cannabidiol est essentiellement éliminé par le métabolisme du foie et des intestins et excrété dans les selles. (39,40)

1.2.5. Un médicament disponible à base de CBD : EPIDYOLEX®

Le développement d'EPIDYOLEX® a été mené par la société Britannique GW Pharmaceuticals. Le médicament a été développé à partir d'un extrait de cannabis riche en CBD et pauvre en THC. EPIDYOLEX® a été approuvé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 2018 et par la Food and Drug Administration des Etats-Unis (FDA) en 2020. Depuis novembre 2022, le laboratoire a conclu un accord avec le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) pour l'inscription au remboursement d'EPIDYOLEX®.

Ce médicament est réservé à une prescription initiale hospitalière et la prescription est réservée à certains spécialistes : neurologues et neuropédiatres. Le renouvellement est lui autorisé par les neurologues et neuropédiatres de ville. L'ordonnance initiale est valable 1 an.

1.2.5.1. Indications

EPIDYOLEX® est indiqué dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou syndrome de Dravet (SD) chez les patients à partir de 2 ans. Il est également indiqué dans les crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).

Syndrome de Lennox- Gastaut

Le Syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) est une forme rare mais grave d'épilepsie infantile. Ce syndrome représente 1 à 2 % des épilepsies de l'enfant, avec une incidence de 1/100 000 cas par an. Elle altère les capacités intellectuelles et les problèmes de développement.

Le SLG se caractérise par une triade de plusieurs types de crises, des résultats d'encéphalogrammes caractéristiques et une déficience intellectuelle.

Plusieurs types de crises sont observés, notamment des crises toniques, atoniques, absences atypiques, myocloniques et tonico-cloniques généralisées. Les crises toniques sont le plus souvent observées (rigidité du corps, déviation des yeux et dilatations des pupilles). Les crises d'absences atypique sont caractérisées par une absence et un regard qui reste fixé sans répondre aux stimuli externes. Les crises atoniques peuvent provoquer des chutes récurrentes et donc des blessures.

La prise en charge initiale repose sur l'acide valproïque associé ou non aux benzodiazépines (le clobazam) auxquels est ajoutée la lamotrigine lorsque l'acide valproïque n'est pas assez efficace ou mal toléré. Lorsque les crises persistent malgré l'association acide valproïque/lamotrigine, le rufinamide (à partir de 1 an) ou d'autres antiépileptiques (topiramate à partir de 2 ans, felbamate à partir de 4 ans) peuvent être associés.

D'autres alternatives existent, comme la mise en place d'un régime cétogène (viande, œufs, fromages à pâte dure) ou la chirurgie cérébrale qui repose sur une stimulation du nerf vague ou la chirurgie cérébrale.

EPIDYOLEX® est indiqué en association au clobazam dans le traitement des convulsions liées au SLG chez les patients de plus de 2 ans pharmacorésistants aux autres traitements antiépileptiques cités précédemment.

Syndrome de Dravet

Le Syndrome de Dravet est également une forme grave et rare d'épilepsie chez l'enfant. La prévalence de la maladie est de 1/20 000 à 1/40 000 naissances. Ce syndrome se révèle chez le nourrisson avant l'âge de 15 mois. Dans 8 cas sur 10, il est dû à une anomalie génétique sur le gène SCN1A.

Les premières crises débutent généralement vers 5-6 mois au moment d'un pic de fièvre et elles sont caractérisées par des crises convulsives touchant tout le corps (crises généralisées) ou une moitié seulement (crises unilatérales). Ces crises sont dites cloniques ou tonico-cloniques avec perte de connaissance. L'évolution ultérieure se fait vers une épilepsie sévère avec des crises de différents types : absences, myoclonies, crises tonicocloniques généralisées.

Comme pour le SLG, le valproate de sodium associé aux benzodiazépines (clobazam ou lorazépam) est le traitement de 1^{ère} intention. A partir de 2 ans, le valproate de sodium peut être associé avec le topiramate. Lorsque les convulsions ne sont plus suffisamment contrôlées par l'association de ces 2 molécules, le stiripentol peut être prescrit.

EPIDYOLEX® est donc une nouvelle option de traitement.

Sclérose tubéreuse de Bourneville

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique rare. La prévalence de la maladie est de 1/8 000.

La STB résulte d'anomalies sur l'un des deux gènes suivants : TSC1 ou TSC2 qui codent pour des protéines inhibant indirectement mTOR (l'une des voies principales de l'accroissement et du métabolisme cellulaire). La conséquence est la formation d'excroissances anormales dans le cerveau, des altérations cutanées et parfois des tumeurs bénignes au niveau des organes vitaux comme le cœur, les reins et les poumons. L'épilepsie est la principale manifestation de cette maladie.

Le traitement de 1^{ère} intention repose sur un traitement antiépileptique, la vigabatrine, et sur un immunosuppresseur, l'évérolimus. L'évérolimus est un inhibiteur de mTOR et il a une AMM spécifique dans le STB à partir de 2 ans.

1.2.5.2. Formes pharmaceutiques et posologie



Figure 17 : Spécialité EPIDYOLEX® (41)

La spécialité EPIDYOLEX® est disponible en solution buvable de 100 ml. Chaque boîte d'EPIDYOLEX® est fournie avec 2 seringues de 1 mL avec des graduations de 0,05 mL (chaque palier de 0,05 mL correspond à 5 mg de cannabidiol) et 2 seringues de 5 mL avec des graduations de 0,1 mL (chaque palier de 0,1 mL correspond à 10 mg de cannabidiol).

La posologie initiale est de 2,5 mg/kg de cannabidiol en 2 prises par jour (soit 5 mg/kg/jour) pendant 1 semaine. Ensuite, pendant la 2^{ème} semaine, la dose doit être augmentée à 5 mg/kg en 2 prises par jour (soit 10 mg/kg/jour), c'est la dose d'entretien.

Suivant la réponse clinique et la tolérance individuelle, chaque dose pourra être augmentée chaque semaine par palier de 2,5 mg/kg deux fois par jour.

Cependant, la dose maximale recommandée est de :

- 20 mg/kg/jour dans le Syndrome de Lennox-Gastaut et le Syndrome de Dravet
- 25 mg/kg/jour dans la Sclérose Tubéreuse de Bourneville

1.2.5.3. Les effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- l'élévation des transaminases hépatiques (ALAT et ASAT),
- la somnolence et la sédation,
- l'augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie (ce qui nécessite un ajustement des doses),
- des idées suicidaires,
- une perte de poids,
- les allergies causées par les excipients (huile de sésame et alcool benzylique).

(41–44)

1.2.6. Les interactions

1.2.6.1. CBD-THC

Selon plusieurs études, de faibles doses de CBD peuvent atténuer les effets indésirables du THC.

Étude Karniol (1974)

En 1974, une étude réalisée par Karniol et son équipe ont étudié l'interaction possible entre le THC et le CBD chez 40 participants masculins en bonne santé. Ils ont constaté que 30 mg de THC entraînaient une augmentation du rythme cardiaque et des effets psychologiques ; **la co-administration de 15 à 60 mg de CBD a atténué les effets induits par le THC.**

Cette étude a, depuis, ouvert la voie à de nombreuses recherches sur le sujet. Les résultats sont cependant contradictoires et démontrent que la relation entre THC et CBD est loin d'être claire. (45)

Quelques années plus tard, d'autres études ont confirmé le potentiel d'atténuation du CBD.

Étude Dalton (1976)

15 volontaires masculins en bonne santé à qui ont été administrés un placebo, du THC (25 µg/kg), du CBD (150 µg/kg) ou du THC et du CBD (25 µg/kg THC, 150 µg/kg CBD) dans une seule cigarette pendant 10 min. Le poids moyen de chaque participant étant d'environ 70 kg, les doses administrées étaient de 1,75 mg de THC et 10,5 mg de CBD. Afin de mesurer la performance mentale et motrice des participants, des tests psychomoteurs de 10 min ont été effectués commençant 5 min après la période d'inhalation.

Lorsque le CBD était co-administré avec du THC, les participants ont ressenti un effet d'euphorie moindre qu'avec le THC seul. Ces résultats ont confirmé que le CBD a le potentiel d'atténuer certains effets psychotropes du THC. (46)

Étude Dalton (1976)

Dans une deuxième étude Dalton a découvert que le prétraitement au CBD (150 µg) n'a pas altéré les effets du THC (25 µg/kg). Pour cette étude, il a administré 0 ou 150 µg/kg de CBD par inhalation de fumée 30 min **avant** d'administrer 0 ou 25 mg de THC via une 2ème cigarette à 8 sujets masculins, puis il a suivi la même méthodologie d'évaluation que lors de la première expérience.

Ainsi, Le CBD réduirait l'effet euphorisant du THC uniquement lorsque le CBD et le THC sont administrés simultanément. (46)

Étude Solowij (2019)

Il a également été découvert que le CBD peut augmenter ou réduire les niveaux de THC dans le plasma lorsqu'il est administré par inhalation. Les résultats montrent **que les niveaux de THC peuvent être réduits par des niveaux élevés de CBD, mais renforcés par de faibles niveaux de CBD.**

L'explication serait que le CBD pourrait inhiber la conversion du THC en 11-hydroxy-THC plus psychoactif. (47)

Conclusion :

L'influence du CBD sur les effets induits par le THC varient selon l'effet et dépendent grandement de la voie et du moment de l'administration ainsi que de la dose et des antécédents de consommation de cannabis.

L'écart de résultats entre les études impliquant un prétraitement au CBD et ceux qui administrent du CBD et du THC en même temps, pourrait être dû au CBD qui inhibe la conversion du THC en puissant métabolite psychogène 11-hydroxy-THC.

1.2.6.2. Médicamenteuses

Le CBD est métabolisé par les enzymes hépatiques du cytochrome P450 pour former le 7-hydroxy-CBD, le 7-carboxy-CBD et le 6-carboxy-CBD ainsi que d'autres métabolites mineurs. Les deux enzymes jouant le rôle le plus important sont le cytochromes P450 2C19 (CYP2C19) et le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Bien qu'il y ait des recherches sur des modèles animaux, à ce jour, aucune étude n'a examiné les actions pharmacologiques des métabolites du CBD chez l'homme.

Cependant, il existe des preuves issues d'études humaines où le métabolisme du CBD peut conduire à des interactions médicamenteuses. En effet, le CBD est un inhibiteur puissant des cytochromes CYP2C19 et du CYP3A4. Les médicaments seront donc métabolisés moins rapidement par ces cytochromes, ce qui va donc entraîner un surdosage de médicaments et donc augmenter leurs effets indésirables.

Le CYP3A4 métabolise environ 60 % des médicaments prescrits et le CYP2C19 joue un rôle dans le métabolisme des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, des inhibiteurs de la pompe à protons, du clopidogrel, du gliclazide, du

propranolol et d'autres médicaments antiépileptiques tels que le diazépam et la phénytoïne. (48)

Les interactions avec les médicaments antiépileptiques sont les plus étudiées.

En 2015, dans le cadre du développement d'EPIDYOLEX®, des chercheurs ont traité par clobazam et CBD 13 patients atteints d'épilepsie réfractaire, et ils ont constaté des taux sanguins augmentés en clobazam. Après 4 semaines de traitement, l'augmentation était de 60 % à 80 %. (49)

Il y a également eu des rapports de cas d'interactions médicamenteuses avec la warfarine et la méthadone

Des auteurs ont rapporté le cas d'un patient, traité par CBD dans le cadre d'une épilepsie post AVC, pharmaco-résistante aux traitements antiépileptiques et traité par warfarine car porteur d'une valve cardiaque. Avant d'être mis sous CBD, les INR du patient étaient stables depuis au moins 6 mois. À la suite de la prise de CBD, l'INR a augmenté, ce qui a nécessité une diminution de la posologie de warfarine. (50)

En 2020 un cas a été rapporté d'une interaction, chez une jeune fille de 13 ans, atteinte d'un cancer métastatique traité par méthadone, qui a présenté des symptômes évocateurs d'un surdosage en méthadone (sédation, myosis). Ce surdosage a été confirmé par l'augmentation des taux plasmatiques de méthadone. L'interrogatoire de la mère a retrouvé l'administration d'huile de CBD, prise pendant plusieurs jours et dont elle justifie l'administration à partir d'informations trouvées sur internet sur les propriétés antitumorales du CBD. L'arrêt du CBD a entraîné une amélioration des signes cliniques. (51)

Tableau 2: Interactions médicamenteuses et cytochromes (52,53)

CYP450	Substrat	Inhibiteurs	Inducteurs
3A4	<ul style="list-style-type: none"> - Rivaroxaban, Apixaban - Inhibiteurs de la tyrosine kinase - Pimozide - Immunosuppresseurs (Tacrolimus, ciclosporine, sirolimus, everolimus) - Inhibiteurs PDE5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) - Ergotamine dihydroergotamine - Amiodarone, disopyramide - Midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone - Atorvastatine, simvastatine - Vinca-alcaloïdes cytotoxiques - Methadone - Warfarine 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir - Cobicistat - Antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole) - Macrolides (érythromycine, clarithromycine, télithromycine, josamycine) - Amiodarone - Diltiazem, vérapamil - Pamplemousse (jus ou fruit) 	<ul style="list-style-type: none"> - Millepertuis - Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) - Anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine)
2C19	<ul style="list-style-type: none"> - Amitriptyline, citalopram, fluoxétine, sertraline - Clobazam, diazépam, phénytoïne - Clozapine - Clomipramine, imipramine - Clopidogrel - IPP (ésomeprazole, lansoprazole, oméprazole, rabéprazole, pantoprazole) - Gliclazide - Méthadone - Propranolol - Warfarine 	<ul style="list-style-type: none"> - Voriconazole - Ticlopidine 	

1.2.7. Effets indésirables et contre-indications

Nos connaissances actuelles sur les effets indésirables du CBD viennent en majorité du CBD à usage médical. Les effets indésirables sont donc les mêmes que ceux cités précédemment lorsque nous avons abordé l'EPIDYOLEX®.

Cependant, d'autres effets indésirables sont cités : les troubles digestifs et la sécheresse buccale ou xérostomie. La sécheresse buccale serait liée au mode de consommation du CBD et donc est plutôt retrouvée chez les personnes qui consomment du CBD par voie inhalée. (54)

Concernant la somnolence, cet effet indésirable nécessite une surveillance particulière avec la prescription concomitante de benzodiazépines. Car l'association de ces deux molécules augmente les risques de somnolence, de confusion, de difficultés de concentration et de perte d'équilibre chez le patient.

On peut citer quatre contre-indications majeures :

- l'insuffisance hépatique : selon le rapport d'information d'EPIDYOLEX®, le cannabidiol peut entraîner des élévations des transaminases hépatiques (ASAT/ALAT) ; (44)
- les femmes enceintes et allaitantes : nous avons très peu de recul scientifique concernant les effets d'une exposition *in utero* ou sur les nouveau-nés. Ainsi, les obstétriciens s'accordent pour dire qu'il ne faut pas consommer de CBD durant la grossesse et l'allaitement ; (55)
- l'allergie : selon un article publié dans la Revue Française d'Allergologie en 2015. Il existerait une allergie croisée entre le cannabis et certains fruits comme les pêches, mais aussi les tomates ; (56)
- les interactions médicamenteuses : le risque est que le CBD modifie le traitement, ce qui peut potentiellement mener à des situations dangereuses. On peut donc dire qu'il existe une contre-indication avec les médicaments à marge thérapeutique étroite tels que : les anticoagulants, certains antiarythmiques, les hormones thyroïdiennes et les antiépileptiques.

LES TROUBLES ANXIEUX ET DÉPRESSIFS

2.1. Définitions

2.1.1. Les troubles anxieux

L'anxiété est un phénomène physiologique normal, présent chez tous les individus. C'est une émotion souvent ressentie comme désagréable qui correspond à l'attente plus ou moins consciente d'un danger ou d'un problème à venir. Elle peut cependant prendre un caractère excessif et pathologique dans différentes situations : on parlera alors de troubles anxieux. (57)

On dit qu'une personne souffre de troubles anxieux lorsqu'elle ressent une anxiété qui se répète, s'installe dans la durée, survient sans lien avec un danger ou une menace réelle et crée une souffrance telle qu'elle perturbe durablement sa vie quotidienne. (58)

Selon l'HAS, il existe six types de troubles anxieux. Le diagnostic est réalisé sur des critères cliniques à partir de deux classifications : le CIM-10 (classification internationale des maladies de l'OMS) et le DMS V (*Diagnostic and Statistical Manual ou Mental Disorders publié par l'association américaine de psychiatrie*).

- Le Trouble de l'Anxiété Généralisée (TAG) : Il s'agit d'un état d'inquiétude constant, survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois et concernant au moins 2 thèmes différents (travail, argent, santé, avenir...). Les inquiétudes sont disproportionnées par rapport à la réalité du risque et difficilement contrôlables. Le patient est en état de vigilance extrême vis-à-vis de son entourage et de son environnement et à différents symptômes physiques (maux de tête, douleurs musculaires, fatigue, insomnies, sueurs, palpitations...).
- Le trouble de panique : Il est caractérisé par la répétition d'attaques de panique plus ou moins fréquentes et de survenue imprévisible. Ce trouble est également associé à une crainte par anticipation d'une nouvelle attaque de panique. Lors d'une crise, plusieurs symptômes apparaissent : des palpitations, une accélération du rythme cardiaque, une transpiration, des tremblements, une sensation d'essoufflement ou d'étouffement, une douleur thoracique, un étourdissement ou une faiblesse, des frissons ou des bouffées de chaleur, des nausées ou des douleurs abdominales.
- Le Trouble d'Anxiété Sociale (TAS) : C'est la peur persistante et intense d'une ou plusieurs situations sociales ou bien de situations de performances pendant lesquelles le patient est en contact avec le regard d'autrui (une personne ou un groupe). La personne redoute de prendre la parole en public, de rencontrer de nouvelles personnes... Elle craint de rougir en public, de trembler, de perdre ses moyens, de ne plus pouvoir s'exprimer ou exécuter les bons gestes.
- La phobie spécifique : C'est une peur excessive et irrationnelle d'un objet ou d'une situation spécifique. Les phobies courantes sont, par exemple, le vertige, la peur du sang, des serpents ou d'être enfermé (claustrophobie)... Les personnes atteintes de

phobie spécifique évitent souvent l'objet ou la situation qui les effraie, ce qui peut les limiter considérablement dans leur vie quotidienne.

- Le Trouble Obsessionnel-Compulsif (TOC) : Il se manifeste par deux types de symptômes plus ou moins prononcés : les obsessions qui sont des pensées (idées, images) et les compulsions (besoin irrésistible d'accomplir certains actes). Les obsessions concernent des thèmes précis (santé, sexualité, désordre...) elles sont envahissantes et récurrentes. Les compulsions sont des comportements ou des actes mentaux répétitifs que la personne se sent obligée de répéter pour chasser l'obsession de son esprit ou pour faire diminuer son anxiété : le lavage répété des mains, s'assurer que la porte est bien fermée...
- Le Syndrome du Stress Post-Traumatique (SSPT) : Il est causé par un événement traumatisant lors duquel la personne ou d'autres personnes ont pu risquer de mourir ou d'être sévèrement blessées (attentat, accident, incendie...). Les personnes atteintes peuvent ressentir des flashbacks ou des cauchemars comme si elles revivaient le moment. Elles vont éviter les lieux ou les personnes qui rappellent ce traumatisme et également développer une hypervigilance à la menace et donc entraîner des insomnies ou des difficultés à se concentrer par exemple.

(57–61)

2.1.2. Le trouble dépressif

La dépression est un trouble mental courant. En effet, 1 personne sur 5 souffre ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie. (62)

L'OMS définit la dépression par « une tristesse persistante et un manque d'intérêt ou de plaisir pour des activités auparavant enrichissantes ou agréables. Elle peut également se traduire par un manque de sommeil, d'appétit, une fatigue et des difficultés de concentration ». (63)

Le trouble dépressif comprend le trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle, le trouble dépressif caractérisé, le trouble dépressif persistant, le trouble dysphorique prémenstruel et le trouble dépressif induit par les médicaments. Par rapport au DMS-IV Le DSM-V sépare le trouble dépressif du trouble bipolaire.

Donc, selon le DMS-V le terme dépression correspond à l'épisode dépressif caractérisé. Les symptômes doivent être présents depuis une durée d'au moins deux semaines et l'épisode doit s'accompagner d'une détresse significative ou d'une altération du fonctionnement social et professionnel important (perte du sommeil, troubles de l'appétit et du désir sexuel, perte des performances intellectuelles, isolement...).

Plusieurs facteurs peuvent favoriser la survenue d'une dépression : les facteurs environnementaux (une expérience négative), les facteurs génétiques (antécédent d'un parent

au premier degré) ou les facteurs neurobiologiques (anomalie dans la fabrication et la régulation des neurotransmetteurs). (64)

L'épisode dépressif est caractérisé si le patient présente au moins deux symptômes principaux parmi les trois suivants.

L'humeur dépressive : Il s'agit d'un état de tristesse pénible, prolongé, quasi permanent. Le patient peut relier cette tristesse à des difficultés de la vie (perte d'un emploi, rupture sentimentale, problème financier, deuil ...). Le sentiment de tristesse est normal face à un événement de vie négatif mais c'est le caractère permanent et prolongé de cette tristesse qui est anormal.

L'abattement ou la perte d'intérêt pour les activités habituellement agréables : On parle également d'anhédonie qui est l'incapacité à éprouver du plaisir et de la joie. L'humeur reste réactive et, elle s'élève lors d'activité plaisante mais, elle retombe ensuite.

L'augmentation de la fatigabilité : Le patient se sent plus fatigué et des activités simples peuvent l'épuiser. Cette fatigue n'est pas améliorée par le repos contrairement à la fatigue de type organique.

L'épisode dépressif est également caractérisé par au moins deux des sept autres symptômes suivants.

Une diminution de la capacité d'attention et de concentration : le patient a une attitude distraite, il « décroche » des conversations, il est incapable de lire un livre ou doit fournir des efforts pour effectuer son travail.

Une baisse de la confiance en soi : le patient, habituellement sûr de lui, se sent incapable d'effectuer correctement son travail ; il se juge sévèrement ; ce qu'il fait n'est pas assez bien ; il éprouve un sentiment d'infériorité.

Un sentiment de culpabilité et d'inutilité : le patient se reproche son état ; il se reproche d'avoir commis des erreurs.

Des perspectives négatives et pessimistes pour le futur : le patient anticipe l'avenir de façon négative ; l'avenir lui apparaît bouché, sans solution visible.

Des troubles du sommeil : Ils peuvent être des difficultés d'endormissement ou des réveils multiples ; le plus caractéristique est un sommeil raccourci avec un réveil précoce.

Une perte d'appétit : le patient mange sans faim, il doit se forcer, ce trouble peut être accompagné d'une perte de poids.

Des idées suicidaires : il peut s'agir de simples images intrusives, puis de « ruminations » ; il souhaite la mort de façon passive (ne pas se réveiller, avoir un accident).

On distingue trois niveaux de sévérité du trouble dépressif caractérisé, qui dépendent du nombre et de l'intensité des symptômes :

- l'épisode dépressif caractérisé léger : les activités professionnelles et sociales du quotidien sont maintenues, avec quelques difficultés ;
- l'épisode dépressif caractérisé modéré : les activités du quotidien sont maintenues avec d'avantage de difficultés ;
- l'épisode dépressif récurrent sévère : l'individu est incapable de poursuivre ses activités du quotidien.

(65)

Tableau 3 : Critères définissants un épisode dépressif caractérisé léger, modéré ou sévère (65)

Intensité de l'épisode dépressif caractérisé	Nombre de symptômes		Retentissement sur le mode de fonctionnement du patient
	CIM-10	DSM-5	
Léger	2 symptômes dépressifs principaux et 2 autres symptômes dépressifs	Peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic	Retentissement léger sur le fonctionnement (perturbé par les symptômes) Quelques difficultés à poursuivre les activités ordinaires et les activités sociales, mais celles-ci peuvent être réalisées avec un effort supplémentaire
Modéré	2 symptômes dépressifs principaux et 3 à 4 autres symptômes dépressifs	Le nombre des symptômes est compris entre « léger » et « grave »	Le dysfonctionnement pour les activités se situe entre ceux précisés pour l'épisode léger et l'épisode sévère
Sévère	3 symptômes dépressifs principaux et au moins 4 autres symptômes dépressifs	Le nombre des symptômes est en excès par rapport au nombre nécessaire pour faire le diagnostic	Les symptômes perturbent nettement les activités professionnelles, les activités sociales courantes ou les relations avec les autres : par exemple difficultés considérables voire une incapacité à mener le travail, les activités familiales et sociales

2.2. Mécanismes physiopathologiques

2.2.1. Les neurotransmetteurs

Un neurone est composé d'un corps cellulaire, de dendrites et d'un axone. L'espace situé entre deux neurones est appelé la synapse. Un neurotransmetteur est une substance chimique qui assure la transmission de l'information entre deux neurones en franchissant la synapse.

Le neurone qui libère les neurotransmetteurs est le présynaptique et celui qui le reçoit, est le post-synaptique.

La neurotransmission est le phénomène par lequel une information électrique peut être transmise d'un neurone à l'autre, afin de pallier l'absence d'interaction physique directe entre les neurones. (66,67)

2.2.1.1. Le système GABAergique

L'acide gamma-amino-butyrrique ou GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central.

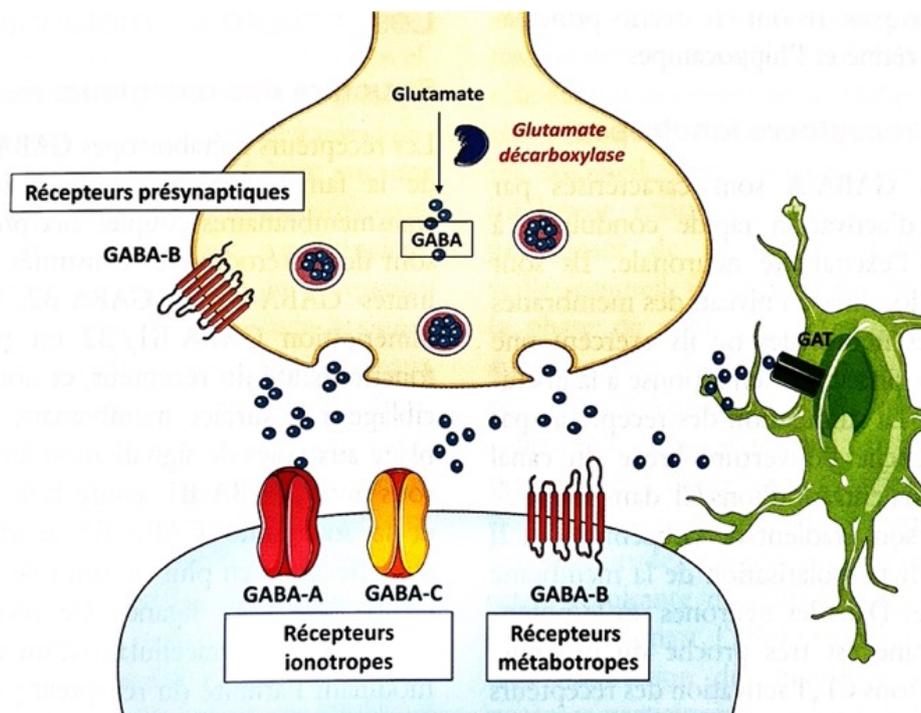


Figure 18 : Synapse GABAergique (66)

Il est synthétisé à partir d'un acide aminé, le glutamate (acide glutamique) qui est décarboxylé par le glutamate décarboxylase. Une fois formé dans les neurones présynaptiques, le GABA est véhiculé par un transporteur où il est stocké jusqu'à sa libération dans la synapse.

Il agit par deux types de récepteurs :

- Les récepteurs ionotropes GABA-A et GABA-C : ce sont des récepteurs perméables aux ions Cl^- . Ils sont composés de 5 sous unités qui vont définir le canal chlore. Il existe plusieurs types de combinaisons de ces différentes sous unités. Chaque sous unité confère des propriétés physiologiques et pharmacologiques différentes à ces récepteurs. Elles sont donc distribuées de manières différentes en fonction de la région cérébrale.

La stimulation des récepteurs par la fixation du GABA déclenche l'ouverture du canal chlore entraînant un flux entrant de Cl^- dans la cellule. Il en résulte une hyperpolarisation de la membrane post synaptique.

- Les récepteurs métabotropes GABA-B : il s'agit d'un récepteur couplé à une protéine G (RCPG), pré- ou postsynaptique. La liaison du GABA induit la libération des protéines G qui diffusent et activent différentes voies de signalisations intracellulaires. Lorsque le récepteur GABA-B est situé en présynaptique, il va freiner la libération du GABA et d'autres neurotransmetteurs (glutamate, acétylcholine, noradrénaline, sérotonine, dopamine). Lorsqu'il est en postsynaptique il va diminuer l'intensité du potentiel d'action.

La recapture met fin aux effets du GABA. Un transporteur spécifique, le GAT, (GABA transporter) prend en charge le GABA. Il est situé dans les cellules gliales et dans les neurones pré- et post-synaptiques. La dégradation du GABA est ensuite faite par une GABA transaminase (GABA T) qui convertit le GABA en acide glutamique.

Dans les phénomènes anxieux, on observe une diminution des concentrations de GABA, ce qui amène à un déséquilibre.

Les benzodiazépines sont des médicaments qui vont permettre d'augmenter les concentrations de GABA. Cependant, ce ne sont pas des agonistes du GABA, elles n'agissent donc pas directement sur le récepteur GABA mais le sensibilisent à l'action du GABA. On parle alors de modulateur allostérique. Elles augmentent donc la fréquence et /ou la durée d'ouverture du canal chlore sans déclencher elles-mêmes l'ouverture de ce canal. (66,68–70)

2.2.1.2. Le système sérotoninergique

La sérotonine, appelée 5-hydroxytryptamine (5-HT), est un neurotransmetteur. Sa synthèse se fait à partir du tryptophane.

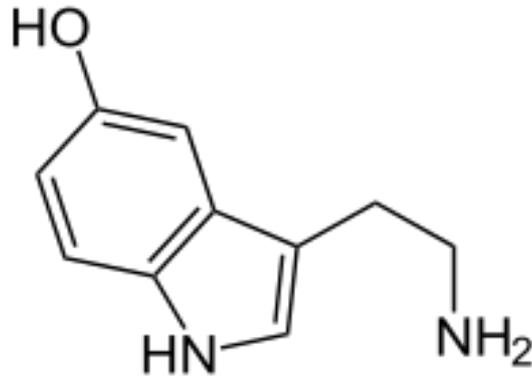


Figure 19 : Structure chimique de la sérotonine (71)

La sérotonine est impliquée au niveau du système nerveux central dans de nombreux processus comme l'anxiété, la dépression, la régulation du cycle veille-sommeil, la thermorégulation, le contrôle de la douleur et l'appétit. Au niveau périphérique, elle est présente dans les cellules entérochromaffines de la muqueuse gastro-intestinale où elle participe à la motilité intestinale. La sérotonine joue également un rôle au niveau sanguin sur l'agrégation plaquettaire. La libération de sérotonine accumulée par les plaquettes amplifie la réaction d'agrégation.

La première étape de sa synthèse est l'hydroxylation partielle du tryptophane par la tryptophane-hydroxylase en 5-hydroxytryptophane. Puis, la deuxième étape est une réaction de décarboxylation qui va permettre la synthèse de 5-hydroxytryptamine (5-HT). Cette synthèse a lieu dans le cytoplasme des neurones sérotoninergiques et dans le cytoplasme des cellules entérochromaffines du tube digestif.

Une fois synthétisée, la sérotonine est stockée au sein des vésicules synaptiques par l'intermédiaire de transporteurs vésiculaires des monoamines VMAT1 et VMAT2. Après sa libération dans l'espace synaptique, l'action de la sérotonine est interrompue par sa recapture par un transporteur sélectif, le SERT, présent sur les terminaisons présynaptiques. Sa dégradation fait intervenir la monoamine oxydase A (MAO-A). Après dégradation, le principal métabolite obtenu est l'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA).

Dans la glande pinéale, la sérotonine est métabolisée en mélatonine qui joue un rôle majeur dans la régulation du cycle veille-sommeil.

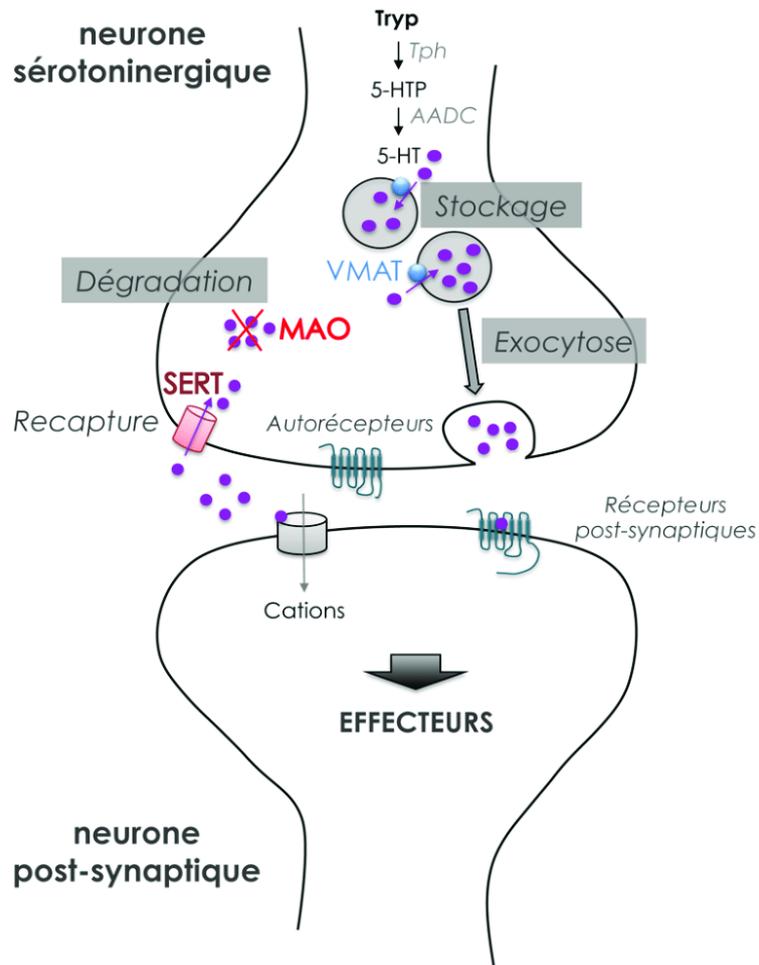


Figure 20 : Synapse sérotoninergique (72)

Il existe sept groupes de récepteurs sérotoninergiques, classés de 5-HT1 à 5-HT7 en fonction de critères structuraux et fonctionnels. Ces groupes sont eux même subdivisés en de nombreux sous-types. La multiplicité des récepteurs et leurs systèmes de couplage explique la diversité d'action de la sérotonine. (66,68–70,73)

2.2.1.3. Le système dopaminergique

La dopamine est un neurotransmetteur, mais également un précurseur de la noradrénaline. C'est une monoamine appartenant à la famille des catécholamines. Elle est synthétisée à partir d'un acide aminé, la L-tyrosine.

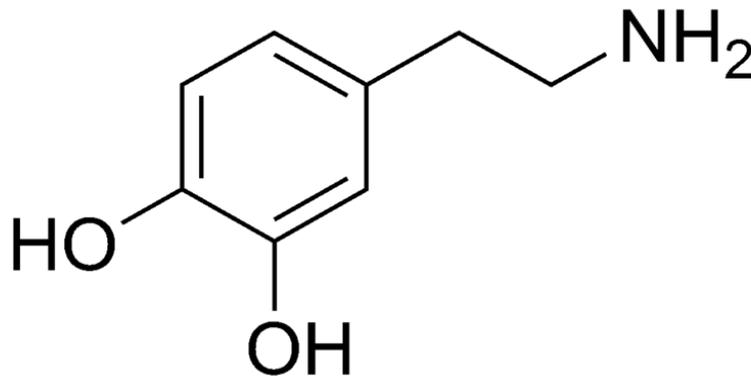


Figure 21 : Structure chimique de la dopamine (74)

La dopamine exerce de nombreuses fonctions centrales dans le contrôle locomoteur, la motivation, le plaisir et la récompense, l'éveil et la régulation du sommeil, la lactation et la reproduction.

Elle est synthétisée à partir de la tyrosine qui pénètre dans le cerveau pour y être transformée en 2 étapes. La première étape convertit la tyrosine en L-Dopa sous l'action de la tyrosine hydroxylase. La seconde étape est la réaction de décarboxylation par la dopa-décarboxylase de la L-Dopa en dopamine.

Contrairement à la dopamine, la L-Dopa est capable de franchir la barrière hémato-encéphalique et peut servir de précurseur à la synthèse de dopamine neuronale. Une fois synthétisée, la dopamine est rapidement internalisée dans des vésicules synaptiques par l'intermédiaire de transporteurs vésiculaires VMAT2.

Après sa libération dans l'espace synaptique, une partie de la dopamine sera recapturée par le DAT (transporteur de la dopamine) et une autre partie sera dégradée par la MAO-B (monoamine oxydase-B) ou par la COMT (Catéchol-O-méthyltransférase). Finalement, on obtient toujours le même métabolite, l'acide homovanillique.

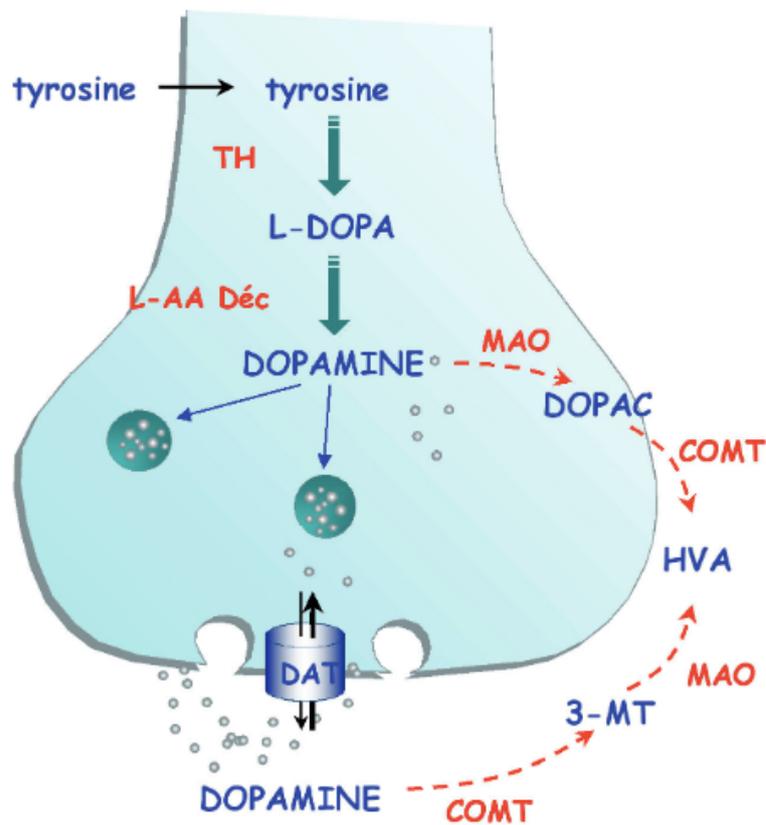


Figure 22 : Synapse dopaminergique (70)

Les voies dopaminergiques sont principalement retrouvées dans deux régions cérébrales, de l'aire tegmentale ventrale et la substance noire situées dans la partie supérieure du tronc cérébral. A partir de ces noyaux dopaminergiques, on peut décrire trois grandes voies de projections :

- la voie nigro-striée: cette voie contrôle la motricité ; c'est celle qui dégénère progressivement dans la maladie de parkinson,
- la voie mésocorticolimbique:
 - la voie méso- limbique: voie de l'addiction, elle est impliquée dans les phénomènes de motivation, de plaisir, de récompense,
 - la voie mésocorticale: les corps cellulaires dopaminergiques sont localisés dans le mésencéphale et, se projettent vers les différentes structures limbiques (noyau accubens, septum et différentes régions corticales). Cette voie est impliquée dans les réactions comportementales, l'émotivité et l'anxiété.
- la voie tubéroinfundibulaire: elle prend son origine dans l'hypothalamus. La dopamine une fois libérée dans la circulation sanguine, va agir sur l'hypophyse et inhiber la libération de prolactine. (66,68,73)

2.2.1.4. Le système noradrénergique

La noradrénaline est un neurotransmetteur qui a pour précurseur le même acide aminé que la dopamine : la L-tyrosine.

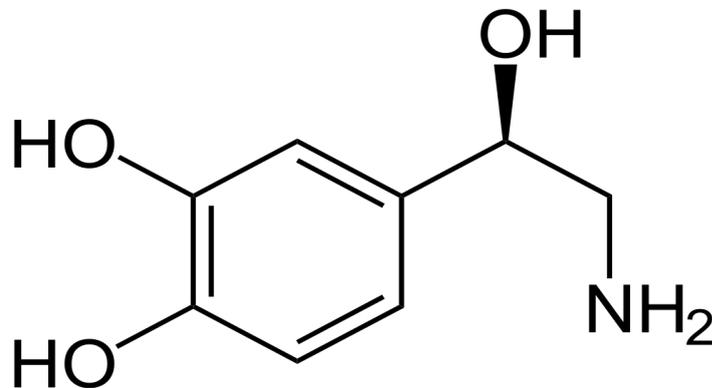


Figure 23 : Structure chimique de la noradrénaline (75)

On retrouve cette hormone au niveau de la médullo-surrénale qui va déclencher la production d'adrénaline lors d'un stress.

La plus grande partie des corps cellulaires des neurones noradrénergiques se trouve dans le tronc cérébral, situé dans le noyau nommé « locus coeruleus ». Cette région dirige en majeure partie les voies noradrénergiques commandant le comportement, les fonctions cognitives (l'apprentissage), la régulation de l'humeur, les émotions et la motricité.

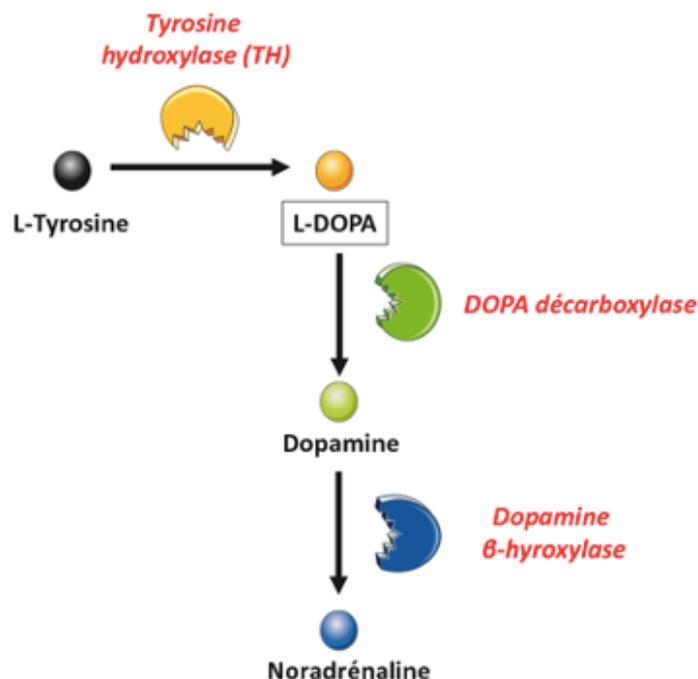


Figure 24 : Synthèse de la noradrénaline (67)

La L-tyrosine est captée par les neurones après avoir franchi la barrière hémato encéphalique. La réaction de synthèse est ensuite la même que précédemment pour la dopamine. La dopamine est ensuite métabolisée par une enzyme, la dopamine β -hydroxylase, en noradrénaline.

La noradrénaline sera stockée dans des vésicules en attendant le prochain influx nerveux.

Lorsque la noradrénaline est libérée dans la fente synaptique, une partie va se fixer sur les récepteurs post-synaptiques. L'autre partie sera recaptée avant la synapse par des transporteurs spécifiques ou dégradée par la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT). (66,68,69,73)

2.2.1.5. Le système glutamatergique

Le glutamate est un acide aminé non essentiel produit directement dans le SNC par des voies métaboliques. Il est le principal neurotransmetteur excitateur du SNC. Ses deux précurseurs sont l'alpha-céto-glutamate et la glutamine qui proviennent du cycle de Krebs.

Le glutamate exerce son action sur 2 types de récepteurs :

- les récepteurs ionotropes : les récepteurs AMPA, kaïnate et NMDA. Ce sont des canaux cationiques.
- les récepteurs métabotropiques : les récepteurs mGlu. Ce sont des récepteurs couplés aux protéines G.

Les récepteurs ionotropes vont contrôler la perméabilité cationique. Ainsi, la fixation du glutamate va permettre l'entrée d'ions sodiques (Na^+) et d'ions calciques (Ca^+), ce qui va induire une dépolarisation (lente ou rapide).

Les récepteurs AMPA et kaïnate entraînent une dépolarisation rapide alors que les récepteurs NMDA entraînent une dépolarisation lente.

Ils vont donc générer un PPSE (potentiel post synaptique excitateur) qui entraîne la propagation de l'influx nerveux.

Les récepteurs métabotropes jouent un rôle régulateur de la transmission synaptique excitatrice. Au niveau pré-synaptique, ils modulent la libération du glutamate ou d'autres neurotransmetteurs et, au niveau post-synaptique, ils sont impliqués dans la modulation lente des réponses synaptiques.

Le glutamate est impliqué dans la communication neuronale et la régulation des processus de plasticité synaptique, eux-mêmes associés à la mémoire et à l'apprentissage. Un déséquilibre dans la communication neuronale peut entraîner une augmentation du glutamate et, au-delà d'un certain seuil, le glutamate devient toxique.

2.2.2. Physiopathologie de l'anxiété

Le rôle de l'amygdale

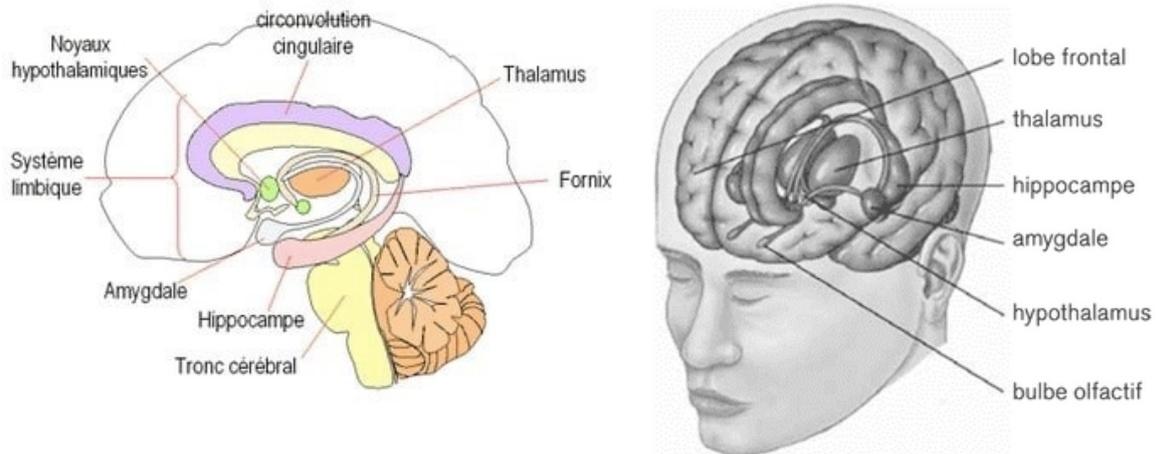


Figure 25: Schéma des structures cérébrales impliquées dans l'anxiété (76)

L'amygdale est une structure cérébrale en forme d'amande située au niveau du lobe temporal. Cette structure est composée de plusieurs noyaux (groupes de neurones) : les noyaux corticomédiaux, basolatéraux et centraux.

Le noyau basolatéral de l'amygdale s'active plus lors de la peur. Le noyau central représente le lieu d'où part l'information pour l'activation neurodégénérative (accélération du pouls et de la respiration, sécrétions d'hormones...). Le noyau latéral serait impliqué dans la mémorisation. L'amygdale joue un rôle dans le fonctionnement psychique et dans la détection des éléments menaçants de l'environnement donc dans les troubles anxieux et la sensibilisation au stress.

L'amygdale a des interactions avec de nombreuses structures :

- le cortex préfrontal qui joue un rôle dans la régulation des émotions,
- la substance grise péri-aqueducule: cette structure est responsable de la réponse motrice à la peur, comme le combat, la fuite ou la paralysie,
- le locus coeruleus responsable de l'augmentation de la tension artérielle et du rythme cardiaque,
- l'hypothalamus qui entraîne des réactions endocriniennes; l'activation des noyaux paraventriculaires active l'axe corticotrope est à l'origine de la production de CRH (corticotropin releasing hormone) induisant la libération de noradrénaline et de cortisol,
- le noyau para brachial à l'origine de réponses respiratoires comme l'augmentation de la fréquence respiratoire,
- l'hippocampe, zone où sont stockés les souvenirs, pouvant activer l'amygdale, et c'est la reviviscence de ces souvenirs douloureux qui se produit dans le stress post-traumatique. (61,66,69)

2.2.3. Physiopathologie de la dépression

La physiopathologie de la dépression repose sur 3 hypothèses : l'hypothèse monoaminergique, l'hypothèse du rôle des BDNF et l'hypothèse du rôle du glutamate.

2.2.3.1. Le rôle des neuromédiateurs monoaminergiques

L'hypothèse monoaminergique est considérée comme la première théorie de la dépression. En effet, les chercheurs ont démontré un lien entre la dépression et le fonctionnement des trois neurotransmetteurs : sérotonine (5-HT), noradrénaline (NAd) et dopamine (DA).

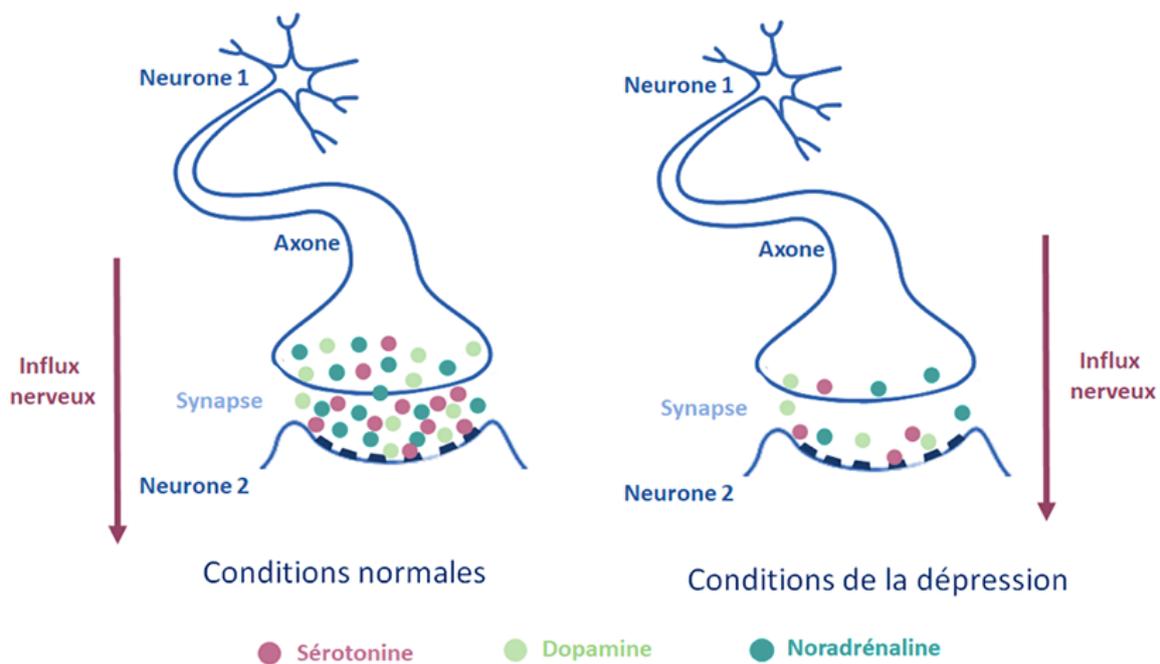


Figure 26 : Schéma de l'hypothèse monoaminergique (77)

L'hypothèse monoaminergique postule que la dépression est liée à un déficit en NAd et en 5-HT, par une :

- insuffisance de neurotransmetteurs,
- perte de la sensibilité des récepteurs post synaptiques avec « up-régulation des récepteurs » ; un stress peut par exemple entraîner une augmentation anormale du nombre de récepteurs post synaptiques ainsi qu'une hypersensibilité de ceux-ci, ce qui entraîne un dérèglement du signal,
- une altération de la signalisation « en aval » des récepteurs.

Le but du traitement sera donc d'augmenter la transmission monoaminergique en augmentant la biodisponibilité de la NAd et de la 5-HT :

- inhiber leur recapture (inhibiteurs de recapture de NAd / de 5-HT),
- inhiber leur dégradation (inhibiteurs de la monoamine oxydase),
- inhiber les mécanismes endogènes de rétrocontrôle (autorécepteurs). (77–79)

2.2.3.2. Le rôle des BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)

Les BDNF sont des membres de la famille des neurotrophines qui sont des facteurs de croissance. On trouve les facteurs neurotrophiques dans le cerveau et le système nerveux périphérique. Ils sont impliqués dans la survie des neurones existants. Ils encouragent la croissance et la différenciation de nouveaux neurones et des synapses.

Dans le cerveau, il est actif dans l'hippocampe, le cortex préfrontal et l'amygdale.

Sous l'effet du stress, le gène responsable de la production de BDNF peut être réprimé ; ce qui va entraîner un déficit en BDNF. Cette modification, associée à la diminution des neurotransmetteurs monoaminergiques, peut conduire à une atrophie et à une possible apoptose des neurones de l'hippocampe et du cortex préfrontal.

(80,81)

2.2.3.3. Le rôle du glutamate

Des études post mortem ont montré une augmentation des taux de glutamate chez des patients souffrant de troubles de l'humeur. Ainsi, lors d'un stress chronique qui peut entraîner une dépression, le glutamate est augmenté dans l'amygdale et l'hippocampe.

(70,82)

2.2.4. Traitements actuels

Dans cette partie nous aborderons les traitements recommandés actuellement par l'HAS dans la prise en charge des troubles anxieux et dépressifs.

2.2.4.1. Les psychothérapies

La psychothérapie est le traitement de première intention des troubles anxiodépressifs. La psychothérapie vise à améliorer l'état psychique de la personne en souffrance. Son objectif est de prévenir les rechutes.

Selon l'intensité des symptômes, elle est proposée en association avec d'autres thérapeutiques, notamment la prescription de médicaments.

Les mécanismes d'action ne sont pas toujours connus. De manière générale, ils reposent sur l'idée d'une interaction entre le corps, le psychisme et l'environnement. Les entretiens avec un ou une psychothérapeute sont réguliers. Ces entretiens peuvent être réalisés de façon individuelle ou en groupe. La durée de traitement varie de quelques mois à quelques années.

2.2.4.1.1. Les Thérapies Cognitivo-Comportementales (TCC)

Les thérapies comportementales cognitives sont des psychothérapies qui s'appuient sur une démarche scientifique expérimentale et sur les théories de l'apprentissage.

La base des thérapies cognitivo-comportementales considère un comportement inadapté ou problématique (ex : phobie) comme la résultante d'apprentissages liés à des expériences antérieures survenues dans des situations similaires puis reproduites dans l'environnement quotidien. Ainsi, à la suite d'un événement traumatique, comme une agression par exemple, la victime va être confrontée à des stimuli (lieux, bruits, odeurs...) qui vont être associés à cet événement. Pour ne pas ressentir cette émotion intense qui lui rappelle le souvenir de l'événement traumatique, la victime fuit la situation qui déclenche le souvenir ; cette diminution émotionnelle renforce le comportement d'évitement. Lorsqu'un comportement est problématique, le thérapeute agit sur ces stimuli pour modifier ledit comportement.

Lors de la séance, le thérapeute demande, dans un premier temps, à la victime de relater très minutieusement les faits, mais surtout les émotions et les réactions physiologiques ressenties au moment de l'événement. L'objectif est de confronter la victime à l'évènement traumatique et de répéter cette exposition plusieurs fois de suite. Le but de l'exposition est que le sujet « s'habitue » et réorganise ses souvenirs d'une façon moins menaçante pour lui. Des techniques de gestion des émotions peuvent être utilisées par le thérapeute pendant le traitement pour faire diminuer le niveau d'anxiété sans le réduire à zéro.

La thérapie visera donc, par un nouvel apprentissage, à remplacer le comportement inadapté par un comportement plus adapté correspondant à ce que souhaite le patient. Le thérapeute définit avec le patient les buts à atteindre et favorise ce nouvel apprentissage en construisant une stratégie thérapeutique adaptée.

(83–86)

2.2.4.1.2. La thérapie psychanalytique

La méthode psychanalytique est une technique de psychothérapie fondée sur l'utilisation de la parole. Elle a été développée par le Dr Sigmund Freud au début du XXe siècle.

La psychanalyse repose sur l'idée que de nombreux troubles psychologiques ont des racines inconscientes, c'est-à-dire qu'ils sont causés par des conflits et des sentiments refoulés qui ne sont pas accessibles à la conscience du patient. Selon cette théorie, les expériences de l'enfance et les relations interpersonnelles peuvent également influencer les comportements et les émotions de l'individu à l'âge adulte.

Au début de la séance, le patient s'allonge sur un divan et le psychanalyste s'assoit à la tête du divan, hors du champ de vision de la personne. Le patient doit exprimer ses idées, images, rêves et souvenirs qui lui viennent à l'esprit spontanément sans faire de choix volontaire. C'est l'association libre des idées et des images mentales qui donne un accès privilégié aux conflits inconscients de la personne. Le psychanalyste, à partir de sa propre expérience de la psychanalyse et de l'enseignement théorique reçu, écoute la personne et coordonne les significations inconscientes de son discours.

À certains moments choisis, le psychanalyste communique à la personne sa compréhension de la signification inconsciente de ses paroles ou de ses conduites : c'est une interprétation.

Ces interprétations doivent aider la personne à prendre conscience de l'origine de ses symptômes et de ses inhibitions (ou de son mal-être) ou à comprendre autrement une période importante de sa vie.

Le conflit, rendu plus conscient, mieux compris sous différents aspects et intégré à la vie de la personne, s'atténue et devient progressivement moins gênant.

(86,87)

2.2.4.1.3. La thérapie familiale

La thérapie familiale est une thérapie qui se concentre sur les interactions et relations entre les membres d'une même famille. On parle alors de thérapie systémique. La démarche systémique a rompu avec le point de vue traditionnel de la psychiatre qui se référait à l'individualité et à ses mécanismes intrapsychiques pour comprendre la pathologie mentale. Pour elle, la notion d'individu est largement une fiction ; celui-ci, en effet, n'existe jamais de façon isolée et ne peut être appréhendé indépendamment du contexte dans lequel il évolue, et notamment des relations qu'il entretient avec autrui. La famille est considérée comme un système, c'est-à-dire comme une organisation relativement stable de relations entre des statuts, des rôles et des places (père, mère, enfants...). Ces relations obéissent à des règles dont certaines relèvent de modèles sociaux et d'autres, plus psychologiques, sont propres à chaque famille et remplissent de nombreuses fonctions : sociabilisation de ses membres, soutien mutuel, régulation affective, confirmation etc. C'est lorsque ces fonctions sont perturbées par des communications inadéquates que le système familial exerce une action pathologique sur ses membres. Dans cette optique, le trouble psychologique n'est plus le symptôme d'une « maladie » mentale dont l'individu serait porteur mais l'expression d'un dysfonctionnement du système familial. Ce dysfonctionnement atteint plus ou moins tous les membres de la famille : « le patient désigné » n'est que le révélateur de la pathologie familiale. Le thérapeute n'agit plus directement sur le patient désigné mais il permet un changement

dans les caractéristiques du système familial qui sont sources de perturbations pour les individualités.

Cette démarche permet d'éviter un écueil classique de la thérapie de l'enfant : le praticien mène un travail pertinent auprès du jeune patient mais, comme les causes de ses troubles (les dysfonctionnements familiaux) ne changent pas, ce travail est voué à l'échec ; ou alors, il a des effets bénéfiques sur l'enfant et c'est un autre membre de la famille qui présente à son tour des symptômes ; ou encore, les parents décident d'interrompre la thérapie car elle risque de déstabiliser l'équilibre (pathologique) que la famille a trouvé à travers la maladie d'un de ses membres.

(86–88)

2.2.4.1.4. Les techniques de gestion émotionnelle

Nous aborderons les 3 principales techniques de gestion émotionnelle : la relaxation, le training autogène et la relaxation musculaire progressive.

2.2.4.1.4.1. La relaxation

La relaxation est une réponse physiologique antagoniste de celle d'angoisse. De ce fait, il est difficile de concevoir des stratégies de gestion de l'anxiété qui n'intégreraient pas, sous une forme ou sous une autre, ce type de méthode. La gestion des émotions n'est pas innée, et s'acquiert par la pratique régulière et l'utilisation adéquate de l'une des nombreuses techniques existantes : training autogène, relaxation musculaire progressive, etc. Le but est d'apprendre au sujet à déclencher volontairement une réponse physiologique spécifique qui neutralise les effets indésirables de l'anxiété.

Les effets physiologiques de la relaxation font suite à des actions combinées du système nerveux autonome, du système hormonal et du cortex cérébral qui s'expriment dans une réponse généralisée. Ces effets sont les suivants :

- diminution de la consommation d'oxygène et de l'élimination du dioxyde de carbone,
- diminution du rythme respiratoire,
- diminution du rythme cardiaque,
- diminution de la pression artérielle,
- diminution du flux sanguin vers les muscles,
- dilatation des vaisseaux sanguins périphériques,
- diminution de la transpiration,
- diminution du taux sanguin de cholestérol et de lactates (à l'origine des crampes),
- diminution de la tension des muscles et de leur activité électrique,
- augmentation des ondes cérébrales retrouvées dans l'encéphalogramme lors du sommeil,
- augmentation de l'élimination salivaire,
- stabilisation de la motilité gastrique,

- détente des sphincters rectal et vésical.

L'état physiologique de la relaxation pourra être obtenu si l'individu respecte quatre conditions fondamentales : environnement calme, attitude passive, concentration, tonus musculaire diminué.

Deux types de relaxation sont essentiellement utilisés en pratique : le training autogène et la relaxation musculaire progressive. (88)

2.2.4.1.4.2. Le training autogène

Le training autogène est une méthode de relaxation proche de l'autohypnose. Cette méthode comporte deux cycles.

Le premier cycle est une phase de relaxation. Le sujet est installé en position allongée ou assise sur un fauteuil ou une chaise. Il se concentre à la fois sur des instructions verbales (par exemple, « votre bras est lourd, votre jambe gauche est chaude, votre cœur bat lentement et calmement »), des représentations mentales (par exemple, imaginer son bras droit comme étant en plomb ou sa jambe gauche exposée aux rayons du soleil) et les sensations corporelles qui en découlent, témoins des changements physiologiques (par exemple, la lourdeur du bras droit, la chaleur de la jambe gauche).

Le deuxième cycle est une méthode psychanalytique qui utilise l'imagerie mentale. C'est une technique proche du rêve éveillé. Cependant, ce cycle ne peut être utilisé qu'après une bonne imprégnation de la méthode du premier cycle par le patient.

(88,89)

2.2.4.1.4.3. La relaxation musculaire progressive

Cette forme de relaxation est particulièrement indiquée pour les sujets rencontrant des difficultés à s'abandonner passivement à la technique précédente et préférant une technique plus active. Les exercices consistent à alterner la contraction et la détente de groupes musculaires : le sujet contracte fortement un groupe de muscles et se concentre sur les sensations physiques de tension ; il relâche ensuite et détend progressivement les muscles et se concentre de la même façon sur la sensation de détente musculaire.

Successivement, différents groupes musculaires sont abordés, en général, dans l'ordre suivant : poings, bras, avant-bras, épaules, cou, mâchoires, yeux, front, dos, thorax, abdomen, fesses, jambes et mollets.

L'ensemble des exercices, pour chaque groupe musculaire, dure environ quinze minutes. Au début, en période d'apprentissage, il est nécessaire de pratiquer une à deux fois par jour la totalité des exercices, en faisant alterner contraction et détente. Progressivement, le sujet apprend à obtenir une détente des muscles en ayant au moins recours à la phase initiale de contraction. (73,88)

2.2.4.1.5. L'hypnose

L'hypnose est une technique ancienne, utilisée pour le soin dans les sociétés occidentales depuis au moins 200 ans. Par la parole, le praticien en hypnose induit chez le patient un état de conscience modifié. On parle « d'état hypnotique » particulier caractérisé par une indifférence à l'extérieur et une hyper suggestibilité. Cet état de conscience « hypnotique » est utilisé pour amplifier les ressources internes du patient dans la lutte contre l'anxiété et la douleur et faire disparaître des symptômes. La pratique psychothérapeutique de l'hypnose donne une importance majeure à la notion de présence, à laquelle le patient accède par le biais de ses perceptions sensorielles.

On distingue plusieurs formes d'hypnose :

- l'hypnoalgésie (pratiquée dans la prise en charge de la douleur, aiguë ou chronique),
- l'hypnosédation (utilisée en anesthésie),
- l'hypnothérapie, l'autohypnose et l'EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) que nous allons développer.

Une séance d'hypnose se déroule selon différentes étapes :

- l'entretien : le thérapeute s'imprègne de la personnalité du patient de son vécu, de son entourage, de ses représentations, de ses symptômes et de ses motivations à guérir,
- la deuxième phase : la phase d'induction permet au sujet d'accéder à l'état d'hypnose ; le but est de restreindre le champ de conscience du sujet en réduisant les stimulations extérieures et en focalisant son attention sur une tâche particulière,
- la transe correspond à la phase de travail où la conscience est modifiée et le praticien pourra commencer à modifier la façon dont le patient perçoit sa réalité douloureuse,
- le réveil, à la fin de la séance, permet au patient de revenir à son état de conscience normale.

(90–92)

2.2.4.1.6. L'autohypnose

L'autohypnose consiste à pratiquer l'hypnose sur soi-même, sans être aidé ou guidé par une autre personne. Le but est d'atteindre un état modifié de conscience en utilisant des suggestions thérapeutiques destinées à nourrir l'imagination et à faciliter la connexion entre le corps et l'esprit. On atteint ainsi un état de concentration et d'attention très focalisé qui permet de se « couper » des stimuli extérieurs. Pratiquer l'auto-hypnose demande une bonne connaissance de soi et une certaine maîtrise. Il est donc conseillé de débiter par quelques séances encadrées par un professionnel de l'hypnose afin de se familiariser avec la technique.

(73,93)

2.2.4.1.7. L'Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR)

Il s'agit d'une technique de désensibilisation et retraitement par les mouvements oculaires. L'EMDR est une intervention à visée psychothérapeutique qui a été développée à la fin des années 1980 par Francine Shapiro.

Elle part du constat que lorsqu'un souvenir douloureux est raconté, le fait qu'il y ait un mouvement oculaire en même temps apaise ce souvenir.

Ainsi, un épisode traumatisant (viol, attentat, guerre...) entraîne un bouleversement dans le système du traitement adaptatif de l'information (TAI), ce qui peut empêcher le traitement correct de l'information qui est alors stockée de manière inappropriée dans le cerveau. Ainsi, cette information sera stockée telle qu'elle a été perçue au moment où elle est survenue. De ce fait, certaines perceptions du présent et des situations douloureuses actuelles agissent comme des réactivateurs. Elles conduisent ainsi à des comportements inadaptés entraînant une série de conséquences négatives et durables que l'on appelle le trouble de stress post-traumatique.

La thérapie EMDR offre un processus associatif qui permet de restaurer les connexions neuronales adaptées et donc de relancer le TAI.

Pendant le traitement, les éléments stockés dans la mémoire se modifient et évoluent vers une situation plus lucide qui permet un apaisement durable. Le traitement a pour but de recréer un lien entre la zone de stockage (système limbique) et la conscience (cortex associatif).

Une séance d'EMDR se divise en huit phases.

- La première phase est la « prise de contact » entre le patient et le thérapeute car la relation doit être confiante et chaleureuse. Cet entretien permettra d'évaluer si l'EMDR est pertinente dans son cas.
- La deuxième phase est une phase de préparation et de renforcement positif, où le thérapeute va transmettre les moyens de faire face à d'éventuelles émotions fortes qui pourraient submerger le patient en début de traitement (exercices de respiration par exemple).
- La troisième phase est la phase de l'évaluation : le thérapeute va choisir la cible sur laquelle la thérapie EMDR va se centrer.
- La phase suivante est la phase de désensibilisation, où le praticien peut commencer les stimulations bilatérales alternées c'est à dire faire des mouvements de droite à gauche avec le doigt ou avec une baguette que le patient suivra en bougeant les yeux.
- La quatrième phase : l'installation est la consolidation de la perception positive de l'événement. Il est demandé au patient d'associer le souvenir considéré comme traumatisant avec la cognition positive (exemple « je suis en sécurité maintenant... »). Les stimulations bilatérales alternées favorisent de nouvelles connexions neuronales tenant compte de la réalité présente, c'est-à-dire tirant partie du fait que l'événement se situe bien dans le passé et qu'il est maintenant possible de le voir, le ressentir ou l'interpréter de façon différente. Le but est que le patient prenne de la hauteur par

rapport à la vision de départ. Le patient devra alors évaluer son état de stress sur une échelle allant de 1 à 7.

- La sixième phase est le scanner corporel, au terme duquel le corps doit rester paisible, sans douleur ni manifestation désagréable.
- La septième phase est la phase de clôture. Le patient est informé si la séance est terminée ou pas. Le patient devra être attentif aux sensations physiques, aux émotions, aux pensées, et aux rêves qui peuvent arriver d'ici la séance suivante, en tenant un journal quotidien, par exemple.
- La phase huit correspond à la réévaluation, à la séance suivante, des effets du traitement.

La thérapie EMDR est reconnue par l'OMS dans le traitement du stress post-traumatique, du stress aigu et du deuil depuis 2013.
(94–96)

2.2.4.2. Les traitements médicamenteux

Si les symptômes de l'anxiété sont trop difficiles à supporter malgré la psychothérapie, un traitement médicamenteux peut être associé. Les anxiolytiques et les antidépresseurs sont les médicaments employés dans le traitement des troubles anxieux et dépressifs de l'adulte.

2.2.4.2.1. Les anxiolytiques

2.2.4.2.1.1. Les benzodiazépines

Les benzodiazépines possèdent toutes en commun des structures chimiques voisines et également des propriétés pharmacologiques communes : anxiolytique, sédative, anti convulsivante et myorelaxante.

Les benzodiazépines sont classées en fonction de leur demi-vie. La demi-vie permet de connaître la durée de l'effet du médicament. Si la demi-vie est inférieure à 20 h on parle de demi-vie courte. Si elle est supérieure à 20 h on parle de demi-vie longue. Ainsi, plus la demi-vie est courte plus la molécule agira rapidement et plus la demi-vie est longue, plus la molécule exposera à des effets indésirables.

Onze benzodiazépines sont indiquées dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.

Tableau 4 : Benzodiazépines classées en fonction de leur demi-vie (97)

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Spécialité	Demi-vie
Clotiazépam	VERATRAN®	4 h
Oxazépam	SERESTA®	8 h
Alprazolam	XANAX®	10-20 h
Lorazépam	TEMESTA®	10-20 h
Bromazépam	LEXOMIL®	20 h
Clobazam	URBANYL®	20 h
Clorazébate dipotassique	TRANXENE®	30-150 h
Nordazépam	NORDAZ®	30-150 h
Prazépam	LYSANXIA®	30-150 h
Diazépam	VALIUM®	32-47 h
Loflazébate d'éthyle	VICTAN®	77 h

Le traitement anxiolytique doit débuter par les doses les plus faibles possibles et pour une durée la plus courte possible. Dans tous les cas, la prescription est limitée à 12 semaines. Lors de l'initiation du traitement, les modalités d'un arrêt progressif doivent être instaurées. En effet, l'arrêt doit être progressif, sur plusieurs semaines car un arrêt brutal peut amener à un syndrome de sevrage et donc entraîner des phénomènes de rebonds anxieux et des phénomènes de dépendance.

Les principaux effets indésirables sont des troubles de la mémoire, une baisse de vigilance voire une somnolence, des troubles du comportement et un risque accru de chutes, en particulier chez le sujet âgé. Dans ce cas, il faudra privilégier la prescription de benzodiazépines à demi-vie courte.

Ces molécules risquent d'entraîner une détresse respiratoire ; elles sont donc contre-indiquées chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire et d'apnée du sommeil mais aussi en cas d'insuffisance hépatique et de myasthénie.

2.2.4.2.1.2. Hydroxyzine (ATARAX®)

L'hydroxyzine est un antihistaminique antagoniste des récepteurs H1, utilisé pour ses propriétés anxiolytiques et sédatives. Il présente des effets secondaires sédatifs et des propriétés anticholinergiques.

Ce médicament est indiqué dans les manifestations mineures de l'anxiété.

A cause de ses effets anticholinergiques, il est contre-indiqué en cas de glaucome par fermeture de l'angle et de rétention urinaire liée à un trouble uréthro-prostatique. Et également chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT ou en co-administration avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et/ ou induisant des torsades de pointes.

Les effets indésirables sont principalement liés à son action anticholinergique : somnolence, céphalées, fatigue et sécheresse buccale.

2.2.4.2.1.3. Buspirone

La buspirone agit comme agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A présynaptiques, agoniste partiel des récepteurs 5-HT1A post-synaptiques et antagoniste présynaptique des récepteurs à la dopamine. Elle n'a aucun effet sur le GABA.

Elle est indiquée dans le traitement des troubles anxieux généralisés et dans l'anxiété post-traumatique.

La prescription de buspirone est contre indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et chez les patients atteints d'épilepsie.

2.2.4.2.1.4. Prégabaline (LYRICA®)

La prégabaline est un analogue du GABA. Cette molécule est principalement indiquée dans les douleurs neuropathiques périphériques et centrales et dans l'épilepsie. Mais elle est également indiquée dans les troubles anxieux généralisés comme traitement de troisième intention.

Depuis mai 2021, à la suite de mésusage et de détournement, la délivrance de cette molécule se fait sur ordonnance sécurisée.

(97–101)

2.2.4.2.2. Les antidépresseurs

2.2.4.2.2.1. Les imipraminiques tricycliques

Ce sont les premiers antidépresseurs apparus sur le marché. Ils dérivent de l'imipramine et agissent par inhibition de la recapture présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine.

Ils sont indiqués dans le traitement de l'épisode dépressif majeur caractérisé, mais également dans les troubles anxieux (TOC et troubles anxieux généralisés), dans les douleurs neuropathiques et dans l'énurésie.

Les antidépresseurs imipraminiques tricycliques ne sont pas sélectifs. Ils sont donc à l'origine de nombreux effets indésirables liés au blocage d'autres récepteurs :

- effets antihistaminiques : sédation, prise de poids,
- effets anticholinergiques centraux et périphériques : confusion, sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, mydriase et tachycardie,
- effets adrénergiques : sédation et hypotension orthostatique. La prescription est donc problématique chez le sujet âgé car il y a un risque de chute.

Ils peuvent également entraîner des troubles du rythme cardiaque. Ils ne sont donc recommandés qu'en deuxième intention.

Amitriptyline LAROXYL®, Amoxapine DEFANYL®, Clomipramine ANAFRANIL®, Dosulépine PROTHIADEN®, Doxépine QUITAXON®, Imipramine TOFRANIL®, Maprotiline LUDIOMIL®, Trimipramine SURMONTIL®

2.2.4.2.2.2. Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont les antidépresseurs prescrits en première intention dans l'épisode dépressif caractérisé, mais aussi dans les troubles anxieux (TOC, TAG, stress post-traumatiques et attaques de panique).

Comme leur nom l'indique, ils vont bloquer de façon sélective et puissante la recapture présynaptique de la sérotonine en inhibant le transporteur SERT. Ce blocage entraîne, dans un premier temps, une augmentation de la quantité de sérotonine au niveau de l'espace synaptique et une stimulation des autorécepteurs de la sérotonine.

Les effets indésirables les plus courants sont des troubles digestifs (diarrhée, nausée, vomissement), de l'agitation, des céphalées, une insomnie, un risque d'hypotension orthostatique, une hyponatrémie, une prise de poids et une baisse de libido.

Ce sont des molécules utilisées tout de même en 1^{er} intention car elles ont moins d'effets indésirables que les autres antidépresseurs.

Le principal risque de la prise de ces molécules est l'apparition d'un syndrome sérotoninergique qui nécessite un arrêt immédiat du traitement. Ce syndrome survient lors d'un surdosage ou d'une interaction avec un autre médicament. Il se caractérise par différents symptômes : une rigidité musculaire, de l'agitation, une hyperréflexie, des troubles du comportement et une hyperthermie. Une prise en charge rapide est nécessaire car il y a un risque léthal.

Fluoxétine PROZAC®, Paroxétine DEROXAT®, Citalopram SEROPRAM®, Escitalopram SEROPLEX®, Sertraline ZOLOFT®, Fluoxamine FLOXYFRAL®.

2.2.4.2.2.3. Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline (IRSNA)

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline sont indiqués comme les ISRS dans le traitement des troubles dépressifs caractérisés mais également dans les troubles de l'anxiété.

Ils vont inhiber la recapture de la sérotonine en agissant sur le transporteur SERT ; ils vont également inhiber la recapture de la noradrénaline en agissant sur le transporteur NAT.

On retrouve les mêmes effets indésirables que pour les ISRS : troubles digestifs, agitation, céphalées, insomnies, ... Ils peuvent également entraîner de l'hypertension, des palpitations, de la tachycardie et une hyponatrémie. Ces médicaments doivent être prescrits avec prudence chez le sujet atteint de maladies cardiovasculaires.

Venlafaxine EFFEXOR®, Duloxétine CYMBALTA®, Milnacipran IXEL®

2.2.4.2.2.4. Les Inhibiteurs de Monoamine Oxydase (IMAO)

Les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) entraînent le ralentissement de la dégradation des neurotransmetteurs et donc une augmentation de la disponibilité synaptique des neurotransmetteurs.

IMAO à action non sélective et irréversible des monoamine oxydases A et B: Iproniazide MARSILID®. Ces IMAO sont difficiles à utiliser et après l'arrêt du traitement, l'effet va persister.

IMAO sélectifs et réversibles de la MAO de type A : moclobémide MOCLAMINE®

Les IMAO ont beaucoup d'effets indésirables. Ils ont des effets sympathomimétiques :

- au niveau central : anxiété, agitation, euphorie, insomnie
- au niveau périphérique : nausée, constipation, sécheresse buccale, rétention urinaire.

On trouve également des effets sympathomimétiques au niveau cardiovasculaire. Il y a un risque de crise hypertensive déclenchée par la prise d'alcool ou les aliments riches en tyramine. La tyramine est dégradée par les monoamines et lorsqu'on est traité par IMAO, la tyramine n'est plus dégradée au niveau intestinal.

Les IMAO ne sont recommandés qu'en dernier recours, après échec des autres alternatives thérapeutiques, en prescription spécialisée du fait de leurs nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses.

2.2.4.2.2.5. Autres antidépresseurs

Miansérine (ATHYMIL®) et Mirtazapine (NORSET®)

Ce sont des antidépresseurs apparentés aux tricycliques. Ils agissent comme antagonistes α -2 présynaptiques centraux. Ils augmentent donc la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale. Ils ont une efficacité proche des antidépresseurs tricycliques mais sans les effets anticholinergiques et la toxicité cardiovasculaire.

Ils sont indiqués dans les troubles dépressifs majeurs. Le principal effet indésirable est la sédation.

Tianeptine (STABLON®)

La tianeptine n'a pas d'affinité pour les récepteurs monoaminergiques et n'inhibe pas la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ou de la dopamine. La tianeptine module la neurotransmission glutamatergique synaptique. Les effets indésirables principaux sont : troubles digestifs, fatigue, douleurs musculaires et la gêne respiratoire.

Depuis septembre 2012, STABLON® est classé dans les médicaments assimilés stupéfiants à cause de faits de pharmacodépendance et d'usage détourné. La prescription est donc limitée à 28 jours.

Vortioxétine (BRINTELLIX®)

L'action de la vortioxétine serait liée à la modulation directe de l'activité des récepteurs sérotoninergiques et à l'inhibition du transporteur de la sérotonine (5-HT). Cette molécule est récente (2015). Les effets indésirables fréquents sont : sensation de vertiges, affections gastro intestinales (nausées, diarrhées, vomissements) et prurit.

Agomélatine (VALDOXAN®)

L'agomélatine est un antidépresseur à la fois agoniste des récepteurs de la mélatonine et antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C} de la sérotonine. Cette molécule agit donc sur la resynchronisation veille-sommeil. Elle augmente aussi la noradrénaline et la dopamine au niveau du cortex préfrontal. C'est une molécule assez récente avec un risque d'atteinte hépatique.

Les antidépresseurs ont un délai d'action plus long (environ 4 semaines) que les benzodiazépines

Le patient doit être surveillé étroitement au début de la prescription, notamment au bout des 2 premières semaines de traitement pour rechercher l'émergence d'un comportement suicidaire mais également des effets indésirables. La prescription de benzodiazépine doit être concomitante pour éviter la levée d'inhibition. Les effets indésirables apparaissent souvent avant les effets bénéfiques. Cela doit être précisé au patient pour améliorer son adhésion au traitement.

Il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement antidépresseur sur plusieurs semaines ou mois afin de prévenir le risque de rechute. De plus, l'augmentation de posologie doit se faire par palier.

(80,97,102–106,106–108)

INTÉRÊT DU CBD DANS L'ANXIÉTÉ ET LA DÉPRESSION

3.1. Les cibles moléculaires du CBD dans l'anxiété et la dépression

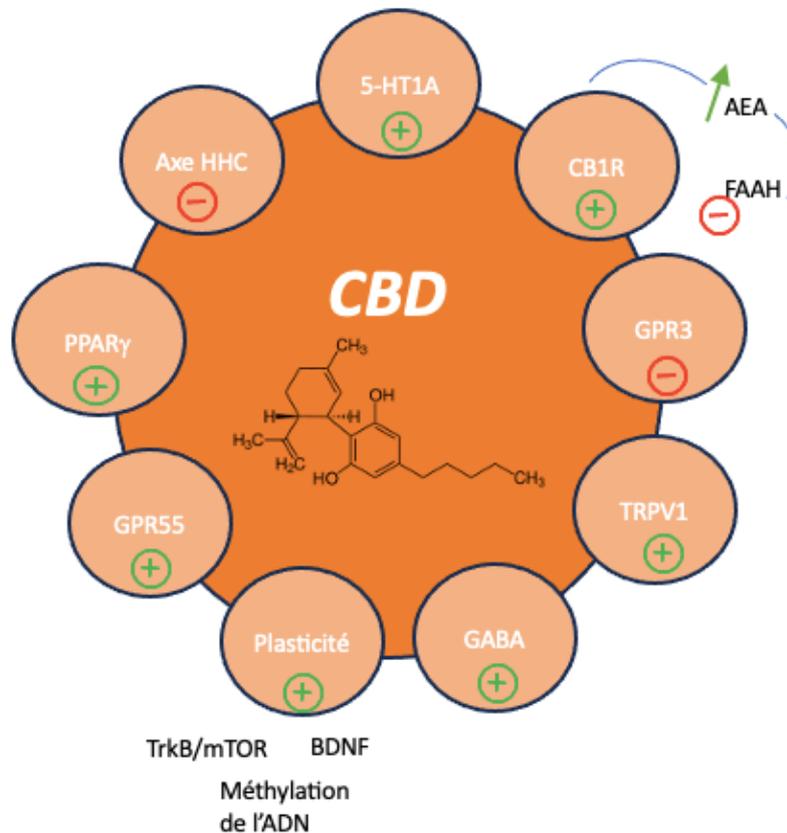


Figure 27 : Schéma de l'action du CBD sur ses cibles potentielles dans l'anxiété et la dépression

3.1.1. Le récepteur 5-HT1A (récepteur de la sérotonine 1A)

Le récepteur 5-HT1A a une implication très importante dans les effets anxiolytiques et antidépresseurs du CBD. Ce récepteur est couplé à diverses protéines Gi/Go inhibitrices. Les récepteurs 5-HT1A sont classés en deux populations selon leur localisation : les autorécepteurs présynaptiques et les hétérorécepteurs postsynaptiques.

- Les autorécepteurs se trouvent sur les neurones 5-HT dans les noyaux du raphé qui synthétisent et libèrent la sérotonine. Ils régulent la libération de la sérotonine par rétroaction négative, c'est-à-dire qu'ils signalent au neurone de réduire la synthèse et la libération une fois que le niveau de sérotonine atteint un certain seuil.
- Les hétérorécepteurs de la sérotonine se situent sur d'autres types de neurones dans l'hippocampe, le septum, l'amygdale et le cortex préfrontal et sur les cellules des organes périphériques, permettant ainsi son action sur les différents organes.

Chez l'homme, les troubles de l'humeur tels que l'anxiété et la dépression sont associés à une altération des récepteurs 5-HT1A, avec une augmentation des autorécepteurs et une diminution des hétérorécepteurs.

Une étude récente montre que le CBD agit comme un ligand allostérique positif plutôt que comme un agoniste direct du récepteur 5-HT1A. Le CBD va donc améliorer la capacité de l'agoniste à se lier au récepteur.

(109,110)

3.1.2. Le récepteur CB1 (récepteur Cannabinoïde 1)

Le récepteur CB1 est largement distribué au niveau central, étant principalement exprimé dans le cortex cérébral, l'hippocampe, l'amygdale, les ganglions de base, le striatum et le cervelet. Il est également le récepteur couplé aux protéines G le plus abondant dans le système nerveux central. Sa localisation est présynaptique et il est exprimé à la fois dans les neurones et les cellules gliales, mais également dans les neurones gabaergiques et glutamatergiques et dans les terminaisons neuronales noradrénergiques.

Le CBD se fixe sur les récepteurs CB1 et CB2 qui ont pour ligands endogènes des endocannabinoïdes : AEA (anandamide) et 2-AG (2-arachidonylglycérol).

Comme vu précédemment les composés qui possèdent des propriétés antidépressives agissent en augmentant les neurotransmetteurs monoamines, la sérotonine ou la noradrénaline. Les agonistes des récepteurs CB1 et les FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) qui sont des inhibiteurs de l'hydrolyse de l'anandamide, augmentent l'activité de déclenchement des neurones dans le raphé dorsal, la principale source de neurones à sérotonine, améliorant ainsi la neurotransmission de la sérotonine tout en présentant une activité antidépressive. De même, il a été démontré que la stimulation de l'activité CB1 augmente l'activité des neurones noradrénergiques dans le locus coeruleus ainsi que la libération de noradrénaline dans le cortex préfrontal.

De plus, un antagoniste du récepteur CB1 (le rimonabant) a été développé dans le traitement de l'obésité. Cependant, il a été démontré qu'il entraînait des troubles psychiatriques telles que l'anxiété et la dépression, ce qui a entraîné l'interdiction de son utilisation aux Etats-Unis en 2008.

Le CBD présente donc un potentiel anxiolytique et antidépressif par son action d'agoniste indirect sur les récepteurs CB1 via l'augmentation de l'activité de CB1 ou l'inhibition de FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) générant une augmentation de l'anandamide (AEA).

(111)

3.1.3. Le récepteur TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloïd type 1)

Le TRPV1 est un canal ionique non sélectif qui, en réponse à un stimulus, induit un courant entrant de cations, principalement calcium et sodium, qui entraîne une dépolarisation de la cellule. Le canal est activé par divers stimuli, y compris les vanilloïdes exogènes tels que la capsaïcine et les endocannabinoïdes. Le récepteur TRPV1 est exprimé majoritairement dans l'hippocampe et le cortex pré-frontal, mais également dans l'hypothalamus, les noyaux olfactifs, le gyrus denté, le locus coeruleus, le colliculus supérieur et la moelle épinière.

Les récepteurs TRPV1 peuvent exercer une influence sur la réponse du corps aux douleurs liées aux inflammations et aux stimuli. Dans le cas de la fibromyalgie et autres syndromes de douleurs chroniques, le corps est hyper-réactif aux stimuli, provoquant une réponse anormale à la douleur et augmentant ainsi l'anxiété. Le CBD agit comme agoniste au TRPV1. L'activation des récepteurs TRPV1 par le CBD permet donc de réduire l'anxiété associée aux douleurs et inflammations.

(112–115)

3.1.4. Le récepteur GABA

Comme nous l'avons vu dans la partie II, le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. Un dysfonctionnement des récepteurs GABA est associé à des troubles neurologiques et psychiatriques. Cette étude a identifié le CBD comme modulateur allostérique positif des récepteurs GABA. Ceci peut expliquer ses effets anxiolytiques.

(116)

3.1.5. La voie de signalisation BDNF/TrkB/mTOR et la méthylation de l'ADN

La dépression est associée à une diminution de l'expression du BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) et de l'expression de son récepteur TrkB (récepteur kinase lié à la tropomyosine B) dans l'hypothalamus et le cortex préfrontal.

Le BDNF se lie aux récepteurs TrkB et les active, déclenchant de multiples cascades de signalisations intracellulaires telles que celles régulées par mTOR (cible mammifère du complexe de rapamycine 1), responsables de la plasticité synaptique.

Selon cette étude, le CBD a entraîné une augmentation de l'expression du BDNF et donc de l'activation de la voie de signalisation TrkB-mTOR qui entraîne un effet antidépresseur. Cependant, les mécanismes moléculaires impliqués dans ces effets sont encore insuffisamment compris mais pourraient être dus à la méthylation de l'ADN.

(117)

Méthylation de l'ADN

L'étude, réalisée par des chercheurs de Sao Paulo au Brésil en 2020, montre le lien entre dépression et méthylation de l'ADN du gène BDNF. Le stress augmente la méthylation du gène du BDNF, ce qui entraîne une réduction de son expression et cette réduction est liée comme vu précédemment, à un comportement dépressif.

Ainsi, le CBD atténue les modifications de méthylation de l'ADN, ce qui favorise l'expression des gènes tels que BDNF, TrkB et mTOR. Ces études appuient le rôle antidépresseur du CBD.

(110,118)

3.1.6. L'axe Hypothalamo-Hypophysaire-Corticosurrénalien (HHC)

L'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-corticosurrénalien est un mécanisme déclenché par l'exposition à un stimuli stressant. Ainsi, lors d'un stress, l'hypothalamus sera stimulé, ce qui provoque la sécrétion d'une neurohormone, la CRH (*corticotropin releasing hormone*). Celle-ci entrainera par la suite une augmentation de cortisol permettant de faire face à une menace.

Cette activation se veut aiguë ou du moins de durée limitée ; sinon, elle entraîne une perte du mécanisme de rétroaction négative régulatrice, induisant une augmentation prolongée des niveaux de glucocorticoïdes, ce qui altère considérablement le cerveau. Ce déséquilibre entrainerait une réduction de la neuroplasticité et favoriserait ainsi le développement de diverses maladies mentales dont le trouble dépressif majeur ou le trouble anxieux.

Dans les conditions de stress aigu, cette étude a montré que l'exposition au stress a augmenté de manière significative l'expression du gène CRH et que l'administration de CBD a bloqué cette augmentation induite par le stress. Ainsi, ces résultats suggèrent que le CBD pourrait jouer un rôle pertinent dans la régulation de la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire-corticosurrénalien au stress aigu.

Ceci peut contribuer à renforcer, au moins en partie, l'efficacité potentielle du CBD dans le traitement des troubles liés au stress tels que l'anxiété.

(110,119)

3.1.7. Le récepteur PPAR gamma (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma)

Le PPAR gamma est un récepteur nucléaire qui contrôle la transcription de nombreux gènes impliqués dans la différenciation, la prolifération et l'apoptose de divers types cellulaires. Il est largement distribué dans divers organes et tissus. Les PPAR gamma sont fortement exprimés dans les zones cérébrales impliquées dans la régulation des comportements motivationnels et émotionnels, notamment dans l'amygdale. L'étude Domi a étudié le rôle de PPAR gamma dans l'anxiété et la réponse au stress chez la souris. Elle a montré que l'ablation ou l'administration d'un antagoniste spécifique de PPAR gamma chez une souris exacerbe l'anxiété et augmente la sensibilité au stress. A l'inverse, l'activation de PPAR gamma par un agoniste sélectif inhibe l'effet anxiogène du facteur de stress. Le CBD étant un agoniste sélectif de PPAR gamma, ses effets anxiolytiques peuvent s'expliquer par la voie de signalisation de ce récepteur.

(120)

3.1.8. Le récepteur GPR3 (Récepteur orphelin couplé à la Protéine G3)

Le GPR3 est un récepteur orphelin couplé à la protéine G3, qui s'exprime majoritairement dans le système nerveux central.

Le GPR3 joue un rôle dans la modulation des réponses comportementales au stress. En effet, on observe, chez des souris dépourvues de GPR3, des niveaux accrus d'évitement. Ce comportement d'évitement est lié au stress. Il a été observé que le GPR3 est associé à une modification des niveaux de monoamines dans les diverses régions du cerveau.

Une étude a montré que le CBD agit comme agoniste inverse du GPR3. (121–123)

3.1.9. Le récepteur GPR55 (Récepteur couplé aux Protéines G55)

Le récepteur couplé aux protéines G55 fait également partie des nouveaux récepteurs cannabinoïdes. Il est retrouvé dans différents organes. En 1999, on a identifié sa présence dans le cerveau. Le gène GPR55 s'exprime notamment dans le striatum, l'hippocampe, le cervelet et le cortex. Dans une étude réalisée en 2017, des souris ont été exposées à 2 types de facteurs déclenchant du stress : la contention et la nage forcée. Le comportement anxieux des souris a ensuite été évalué. Un agoniste de GPR55 a été injecté aux souris. Les chercheurs ont constaté un soulagement de l'anxiété. Ces résultats suggèrent que le GPR55 joue un rôle important dans les troubles de l'humeur induits par le stress et que ses agonistes pourraient donc avoir un potentiel effet thérapeutique dans l'anxiété.

(124,125)

3.2. Les études

3.2.1. Les études dans l'anxiété

3.2.1.1. Étude sur le modèle animal

Étude Guimarães 1990

Afin d'évaluer la présence de propriétés anxiolytiques dans le cannabidiol (CBD), le médicament a été testé dans le modèle d'anxiété du labyrinthe surélevé chez le rat. (*Annexe : Lexique des tests*)

Les rats ont été séparés en plusieurs groupes et ont reçu, soit du CBD (2,5 ; 5 et 10 mg/kg), soit du diazépam (2 mg/kg), soit un placebo.

Les doses de 2,5 ; 5 et 10 mg/kg ont significativement augmenté l'entrée dans les bras ouverts du labyrinthe surélevé, ce qui prouve un effet de type anxiolytique.

Cependant, il a été observé une courbe dose-effet en forme de U inversé, de sorte que l'effet maximum a été observé à 5 mg/kg, et le dosage de 10,0 mg/kg n'a pas augmenté les effets maximum observés avec 2 mg/kg de diazépam.

Conclusion : Ces résultats indiquent que le CBD provoque un effet anxiolytique sélectif dans le labyrinthe surélevé, dans une gamme limitée de doses.

(126)

Étude Almeida 2013

Le but de cette étude était d'étudier les effets du CBD sur l'interaction sociale et l'activité locomotrice chez deux types de rats : le rat WR (Winstar) qui est le modèle de rat témoin et le rat SHR (Spontaneously Hypertensive Rats) qui représente le modèle animal de la schizophrénie. (*Annexe : Lexique des tests*)

Le test d'interaction sociale et locomoteur a été réalisé dans une arène à ciel ouvert. Des paires de rats non familiers du même traitement et de la même souche ont été placées simultanément dans l'appareil non familier.

Les comportements sociaux et les paramètres d'activité locomotrice ont été notés en direct pendant 10 min.

- temps passé en mode actif (renifler et suivre) ou passif (lorsque les animaux se couchent à côté),
- l'activité locomotrice (nombre de cases au sol pénétrées),
- la fréquence de levage (nombre de fois que chaque animal s'est tenu debout sur ses pattes arrière sans interagir avec un partenaire).

Une augmentation de l'interaction sociale des rats WR est significative d'un effet anxiolytique. Une augmentation de l'interaction sociale et une diminution de l'hyperlocomotion des rats SHR sont significatives d'un effet antipsychotique.

Expérience 1 : Évaluation des effets de doses élevées de cannabidiol sur l'interaction sociale, la fréquence de levage et l'activité locomotrice des rats WR et des rats SHR.

10 rats ont été traités avec le placebo ou 15, 30 ou 60 mg/kg de CBD. 30 min après l'injection, les animaux ont été soumis au test d'interaction sociale.

L'absence d'effet médicamenteux significatif indique qu'il n'y a pas eu d'effet du traitement au CBD sur tous les paramètres observés.

Expérience 2 : Évaluation des effets de doses plus faibles de cannabidiol sur l'interaction sociale, la fréquence de levage et l'activité motrice des rats WR et des rats SHR.

10 rats ont été traités avec le placebo ou 1, 5 ou 15 mg/kg de CBD. 30 min après l'injection, les animaux ont été soumis au test d'interaction sociale.

Le CBD (1 mg/kg) augmentait l'interaction sociale totale et l'interaction passive chez les rats WR, mais pas chez les rats SHR. Pour la fréquence de locomotion, les SHR ont présenté une fréquence de locomotion plus élevée que les rats WR. Les fréquences de levage des SHR étaient plus élevées que les rats WR.

Conclusion : L'étude montre qu'une faible dose aiguë de CBD (1 mg/kg) augmentait l'interaction sociale passive et totale chez les rats WR. **L'effet démontré sur le rat Wistar confirme les propriétés anxiolytiques du CBD.** Cependant, les résultats sur les rats SHR, ne vont pas dans le sens d'une propriété antipsychotique du CBD.

(127)

Étude Schleicher 2019

Les rats ont été divisés en deux groupes de traitement : un ancien groupe de traitement et un groupe actuel.

L'ancien groupe de traitement a reçu des injections intrapéritonéales quotidiennes de 20 mg/kg de solution de CBD ou de solution de placebo pendant 6 semaines à partir de l'âge de 3 mois.

Le groupe de traitement actuel a reçu ce même traitement mais à partir de l'âge de 5 mois.

Les deux groupes ont commencé les tests comportementaux à l'âge de 6 mois. Le but était de comparer l'influence d'un traitement prolongé au CBD (groupe actuel) aux effets d'un traitement prolongé au CBD avec une période de sevrage (ancien groupe) chez les souris adultes.

Les deux groupes ont été soumis au test du labyrinthe surélevé. (*Annexe : Lexique des tests*)

Les rats de l'ancien groupe traités au CBD n'ont pas montré de différence significative dans le temps passé dans les bras ouverts du labyrinthe surélevé par rapport aux témoins traités au placebo. En revanche, les rats du groupe actuel traités au CBD ont montré une diminution significative du temps passé dans les bras ouverts du labyrinthe surélevé par rapport aux souris témoins traités par le placebo.

Conclusion : L'administration de 20 mg/kg de CBD n'a produit aucun effet anxiolytique qu'elle soit administrée à des rats de 5 mois ou de 3 mois. **Il existe donc une gamme limitée de doses permettant des effets anxiolytiques.**

(128)

Étude Gasparyan 2021

Cette étude a évalué les effets du cannabidiol (CBD) et/ou de sertraline (STR) sur les altérations comportementales et l'expression génique induites par un modèle animal de stress post-traumatique (SSPT). Les effets de l'administration de CBD (20 mg/kg) et/ou de STR (10 mg/kg) ont été analysés. Les comportements anxieux ont été évalués par le test lumière-obscurité et le test du labyrinthe surélevé. (*Annexe : Lexique des tests*)

78 souris ont été utilisées, 39 exposées au modèle animal SSPT et 39 non exposées.

Test lumière-obscurité : Les souris de type SSPT ont passé moins de temps dans la boîte éclairée que les souris témoins. Dans le groupe des souris témoins, seul le traitement au CBD a significativement augmenté le temps passé dans la boîte éclairée. Chez le modèle de souris SSPT, les traitements CBD et STR ont augmenté le temps passé dans la boîte éclairée. La combinaison CBD + STR a augmenté le temps de présence dans la boîte éclairée par rapport au CBD ou au STR seul.

Test du labyrinthe surélevé : les souris de type SSPT ont passé moins de temps dans les bras ouverts que les souris témoins. Chez les souris de type SSPT, le traitement au CBD ou au STR a augmenté de manière significative le temps passé dans les bras ouverts, effet qui a été plus prononcé avec la combinaison CBD + STR.

Les analyses d'expression génique ont révélé une augmentation à long terme du facteur de libération de la corticotropine (Crf) qui a été significativement normalisé avec la combinaison CBD plus STR. Les récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2) étaient régulés à la hausse chez les souris SSPT tandis que le transporteur de la sérotonine était réduit. CBD et STR seuls ou combinés ont induit une augmentation significative et marquée de l'expression du gène du transporteur de la sérotonine.

Conclusion : Ces résultats soulignent l'action coopérative de la combinaison CBD + STR pour améliorer l'extinction de la peur et réduire les comportements anxieux, normalisant les altérations de l'expression génique dans ce modèle animal de SSPT et suggérant que la combinaison CBD avec STR mérite d'être explorée pour le traitement des patients atteints de SSPT.

Certaines des limites qu'il convient de souligner sont le manque de souris femelles pour évaluer les effets dépendants du sexe, et la performance d'une courbe dose-réponse pour avoir un profil pharmacologique plus complet du CBD et/ou du STR dans ce modèle animal de longue durée du SSPT.

(129)

Étude Assareh 2020

Le CBD a été administré à des doses de 1, 10, 30 et 100 mg/kg et le CBDA à des doses de 0,1, 1, 10 et 30 mg/kg. Les souris ont été réparties au hasard dans l'un des six groupes : placebo sans choc (NS VEH) ; placebo avec choc (S VEH) ; et choc avec quatre doses différentes du médicament expérimental (n = 10–17).

Chez les souris atteintes de SSPT, on observe une congélation accrue (l'absence de tous les mouvements avec une posture tendue). Le comportement de congélation a été utilisé comme un indice de la mémoire de la peur conditionnée.

Le premier jour de l'expérimentation, les souris ont été soumises au protocole de conditionnement de peur.

Le deuxième jour (24 h après le conditionnement), les souris ont reçu un placebo, du CBDA ou du CBD avant l'évaluation de la mémoire de la peur. Les effets de l'administration de CBDA et de CBD ont été examinés dans les tests comportementaux à 15 min et 60 min après leur administration. (Figure 28)

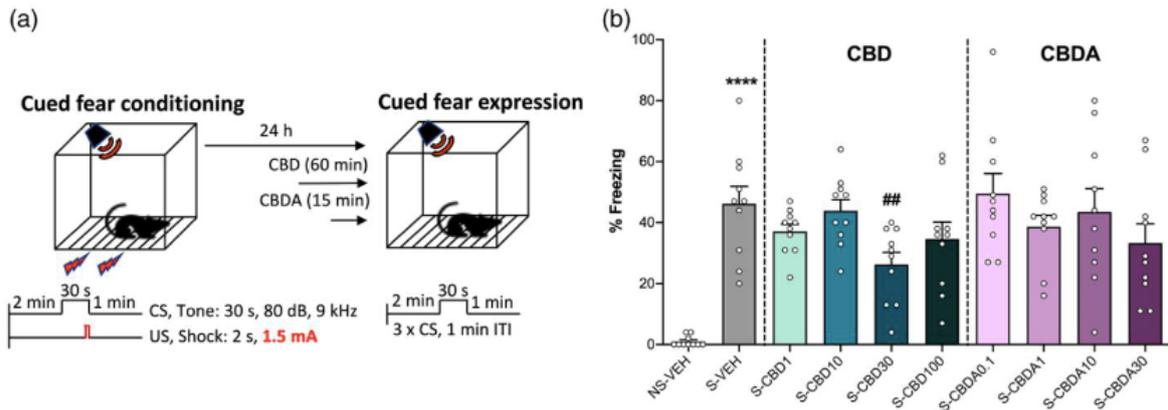


Figure 28 : Conditionnement de la peur (130)

Protocole de conditionnement de la peur : après une période d'accoutumance de 2 min, les souris ont été exposées à une tonalité de 30 s qui s'est terminée par un choc électrique de 2 s. Le conditionnement s'est terminé par un intervalle post-choc de 60 s après quoi les souris ont été renvoyées dans leurs cages d'origine.

La mémoire de la peur a été évaluée 24 h plus tard. Toutes les souris ont été réexposées à la chambre de conditionnement. Après 2 min d'accoutumance, toutes les souris ont reçu des présentations de stimuli conditionnés (tonalité auditive) 3 fois avec un intervalle de 1 min au cours duquel le comportement de congélation a été enregistré.

Ce protocole permet de mieux modéliser le traumatisme dans le stress post-traumatique.

On observe que 30 mg/kg de CBD réduisaient significativement le comportement de congélation.

Conclusion : L'administration aiguë de CBD a réduit l'expression de la peur après un traumatisme. Le CBD serait donc une bonne approche thérapeutique dans l'anxiété liée au stress post traumatique.

(130)

3.2.1.2. Études cliniques dans l'anxiété

3.2.1.2.1. Études sur des volontaires sains et en bonne santé

Étude Crippa (2004)

Dans cette étude, la neuroimagerie fonctionnelle est utilisée pour visualiser les effets anxiolytiques au niveau cérébral.

L'étude est en double aveugle randomisée.

Le débit sanguin cérébral régional a été mesuré au repos à l'aide d'un traceur chez 10 volontaires sains de sexe masculin, répartis au hasard en deux groupes de cinq personnes. Chaque sujet a été étudié à deux reprises, à une semaine d'intervalle.

Lors de la première session, 5 sujets reçoivent une dose orale de 400 mg de CBD et 5 sujets reçoivent un placebo.

Les images sont acquises 90 min après l'ingestion des médicaments pour tous les sujets. L'échelle visuelle analogique de l'humeur (VAMS) (*Annexe : Lexique des tests*) a été appliquée pour évaluer les états subjectifs.

Lors de la deuxième session, la même procédure a été réalisée, mais de façon inversée. Ceux qui avaient reçu du CBD reçoivent un placebo et ceux qui avaient reçu un placebo reçoivent du CBD.

Des comparaisons des débits sanguins cérébraux intra-sujet ont été effectuées.

L'évaluation de la VAMS a révélé que le CBD a significativement diminué l'anxiété subjective et augmenté la sédation mentale, tandis que le placebo n'a pas induit de changements significatifs.

L'évaluation des régions du cerveau où les effets anxiolytiques du CBD étaient prédits a révélé un groupe temporal médial englobant le complexe amygdale- hippocampe gauche, s'étendant dans l'hypothalamus et un deuxième groupe dans le gyrus cingulaire postérieur gauche.

Conclusion : Le CBD a des effets anxiolytiques par son action sur les zones limbiques du cerveau. Cependant, il s'agit d'un échantillon modeste. Il y a donc un manque de puissance de l'étude. Il serait nécessaire de refaire l'étude avec un plus grand échantillon et une analyse par imagerie IRM, ce qui permettrait l'acquisition d'un plus grand nombre d'images avec une meilleure résolution.

(131)

Étude W.Zuardi (2017)

Le but de cette étude est de déterminer si l'effet anxiolytique chez l'homme suit le même schéma de courbe dose-effet en forme de U inversé comme observé dans le modèle animal.

Pour cela, 60 volontaires sains des deux sexes, âgés de 18 à 35 ans, ont été répartis en cinq groupes. Dans chaque groupe, les volontaires ont reçu :

- un placebo,
- du clonazépam (1 mg), une benzodiazépine,
- trois dosages différents de CBD (100, 300 et 900 mg).

Ils ont ensuite subi un test de prise de parole en public en situation réelle. Chaque sujet devait s'exprimer devant un groupe formé par les participants restants. Cette étude est randomisée en double aveugle.

A chaque étape, la pression artérielle et la fréquence cardiaque étaient mesurées.

Les résultats ont montré une diminution significative des scores d'anxiété avec du clonazépam (1 mg) et CBD 300 mg (rien avec placebo ou CBD 100 et 900 mg) par rapport au placebo.

En revanche, le clonazépam était plus sédatif que le CBD à 300mg et à 900 mg. C'est un avantage car la sédation et les troubles de la coordination motrice sont les effets indésirables les plus fréquents des BZD. Aucun effet secondaire n'a été constaté avec le CBD.

Conclusion : **Le CBD a diminué l'anxiété et n'a pas entraîné de sédation.** Cependant, il s'agit d'une petite taille de l'échantillon. Il n'y a pas de possibilité d'une autre dose modérée (pas de 400 ou 600 mg).

(132)

3.2.1.2.2. Études sur des patients psychiatriques principalement préoccupés par leurs troubles anxieux ou le manque de sommeil

Étude rétrospective (2019)

Il s'agit d'une étude rétrospective des dossiers de patients psychiatriques adultes traités avec du CBD pour l'anxiété ou le sommeil en complément du traitement habituel dans une clinique psychiatrique en Californie.

Cette étude a été réalisée chez 72 patients adultes dont 47 avaient principalement des troubles anxieux et 25 principalement des troubles du sommeil. Les patients anxieux ont reçu 25 mg/j de CBD tous les matins après le petit déjeuner. C'est une étude ouverte. Les niveaux d'anxiété étaient surveillés lors des visites mensuelles à l'aide de l'échelle d'Hamilton (un score inférieur à 17 indique une anxiété légère et un score supérieur à 25 une anxiété sévère). Les mesures ont été faites sur 3 mois. Lors du premier mois, on observe une diminution importante de l'anxiété, qui se prolonge, mais moins fortement, jusqu'au 3^{ème} mois.

Conclusion : L'étude est ouverte, donc tous les patients connaissent leurs traitements et il n'y a pas de groupe de comparaison avec placebo. De plus, des médicaments concomitants ont été utilisés.

Il n'y avait pas de placebo, donc la notoriété sociétale du cannabis a probablement entraîné un effet placebo supérieur à la normale du fait de l'étude. De plus, les patients recevaient d'autres services de santé et d'autres conseils, ce qui a pu augmenter l'effet placebo.

Les patients polymédiqués en psychiatrie expriment souvent le désir de réduire ou d'éviter l'utilisation des médicaments psychiatriques, ce qui a pu contribuer à un effet placebo supplémentaire.

Le CBD a donc bien montré une diminution de l'anxiété mais ces résultats sont à relativiser.

(133)

3.2.1.2.3. Patients abstinentes de drogue présentant un trouble lié à l'usage d'héroïne

Étude Hurd (2019)

Cette étude montre l'intérêt du cannabidiol pour réduire le besoin impérieux (craving) et l'anxiété chez les personnes abstinentes de drogues avec des troubles de la consommation d'héroïne.

L'échantillon compte 42 patients. Il s'agit de femmes et d'hommes abstinents âgés de 21 à 65 ans souffrant d'un trouble lié à l'usage d'héroïne.

Les patients sont répartis au hasard dans trois groupes pour recevoir 400 mg ou 800 mg de CBD ou un placebo.

Les patients ont été exposés à des signaux neutres (*Neutral cue*) et des signaux liés à la consommation de drogues (*Heroin cue*) au cours de chaque session. Les signaux neutres consistent à la visualisation de vidéos relaxantes et les signaux liés à la consommation de drogues consistent à la visualisation de vidéos montrant la consommation de drogues par voie intraveineuse ou intranasale, mais également des objets ou accessoires liés à la consommation d'héroïne (seringues, paquets de poudre...).

Du CBD ou un placebo a été administrés 60 min avant la session 1, ce qui permet une mesure des effets aigus. La session 2 a évalué les effets prolongés 24 h après la première administration de CBD ou de placebo. La 2^{ème} administration de CBD ou de placebo a eu lieu à la fin de la session 2. La session 4 a examiné les effets prolongés de l'administration de CBD ou du placebo 7 jours après l'administration de la dernière dose (la session 3 concernait spécifiquement le craving).

A la fin de la session 1, après avoir ressenti le signal de la drogue, il y a eu une augmentation significative de l'anxiété (écart-type : 2,78) pour les participants du groupe placebo, suivi par les participants qui ont reçu 400 mg de CBD (écart type 0,99) puis ceux qui ont reçu 800 mg de CBD (écart type : 0,33). Pour le signal neutre, l'écart type, pour les trois groupes de médicaments, indiquait une diminution de l'anxiété après avoir vu le signal (Figure 29).

Lors de la session 2, les résultats ont été similaires : les scores d'anxiété sont significativement plus élevés après avoir ressenti les signaux de la drogue (écart-type : 1,16) qu'après exposition au signal neutre (Figure 29).

Lors de la session 4, l'effet principal du groupe médicamenteux était significatif, les participants recevant un placebo signalaient une anxiété plus élevée (écart type : 0,53) que ceux recevant 400 mg de CBD ou 800 mg de CBD. Il n'y a pas de différence significative d'anxiété entre les participants des deux groupes CBD (Figure 29).

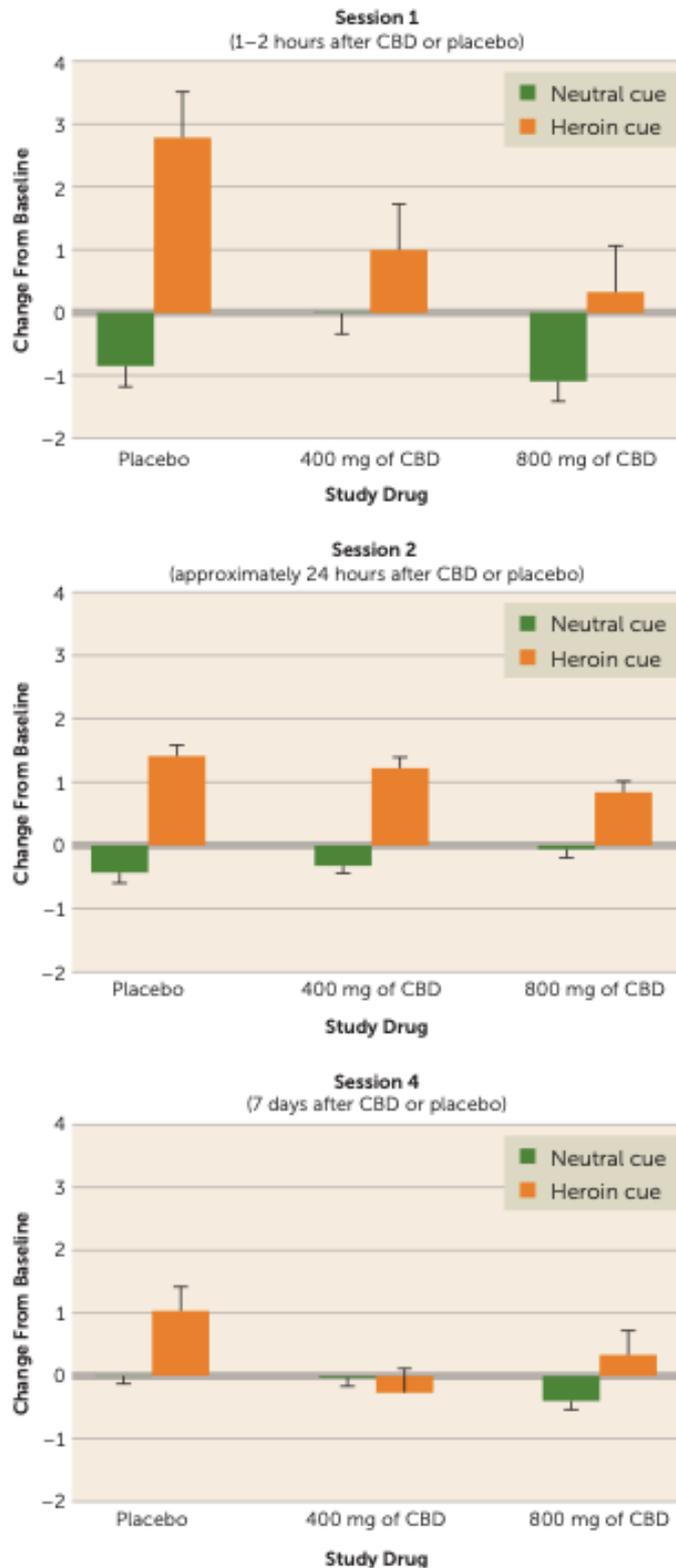


Figure 29 : Changement par rapport aux scores de base sur l'échelle visuelle analogique de l'anxiété dans une étude sur l'intérêt du cannabidiol pour la réduction du besoin impérieux et de l'anxiété dans les troubles liés à la consommation d'héroïne (134)

De plus, il y avait un effet prolongé sur ces mesures 1 semaine après l'administration répétée à court terme.

Le CBD avait également tendance à réduire les mesures physiologiques de la réactivité au stress telles que l'augmentation de la fréquence cardiaque et les niveaux de cortisol induits par des signaux de drogues.

Conclusion : Les résultats de cet essai, contrôlé par placebo, randomisé, en double aveugle, ont indiqué que l'administration de 400 mg ou 800 mg de CBD réduisait l'état de manque et l'anxiété induits par des signaux chez les personnes abstinentes d'héroïne, suggérant un rôle potentiel du CBD pour atténuer les signes cliniques et les symptômes essentiels au cycle continu de dépendance.

(134)

3.2.1.2.4. Étude sur les troubles anxieux liés au Syndrome de Stress Post-Traumatique (SSPT)

Étude Bolsoni 2022

Du CBD a été ingéré avant le rappel du traumatisme qui a déclenché le trouble. L'étude a cherché à savoir si l'effet dépendait de la nature du trouble (traumatisme sexuel ou non sexuel). Pour cela, 33 patients atteints de SSPT ont été recrutés et séparés en 2 groupes.

Le premier groupe a reçu du CBD par voie orale (300 mg) et l'autre groupe un placebo avant d'écouter une lecture audio précédemment enregistrée de l'élément déclencheur de leur traumatisme.

Résultat : dans le groupe des traumatismes non sexuels, les différences entre les mesures avant et après le rappel était significativement plus faibles avec le CBD qu'avec le placebo ; cela s'est avéré vrai pour l'anxiété et les troubles cognitifs. Cependant, dans le groupe des traumatismes sexuels, les différences n'étaient pas significatives pour les deux mesures.

Conclusion : Une dose unique de CBD (300 mg) a atténué l'augmentation de l'anxiété et des troubles cognitifs induits par le rappel d'un événement traumatique chez les patients des SSPT lorsque l'événement impliquait un traumatisme non sexuel. Il serait intéressant de refaire cette étude mais avec des doses plus élevées de CBD.

(135)

Étude Elms (2019)

Il s'agit d'une série de cas rétrospectifs qui examine l'effet de l'administration orale du CBD sur les symptômes du SSPT dans une série de 11 patients adultes dans une clinique de psychiatrie ambulatoire.

Le CBD a été administré, selon un schéma posologique ouvert et flexible, aux patients ayant reçu un diagnostic de SSPT par un professionnel de la santé mentale. Les patients prenaient, par voie orale, des capsules contenant 25 mg de CBD ou, par inhalation, 1,5 mg de CBD.

Le choix de la galénique et du dosage était fait par le patient, chacun pouvant prendre le traitement 1 à 2 fois par jour.

Les patients ont également reçu des soins psychiatriques de routine, y compris un traitement simultané avec des médicaments psychiatriques et une psychothérapie.

La durée de l'étude était de 8 semaines. La gravité des symptômes SSPT a été évaluée toutes les 4 semaines par questionnaire « PCL-5 » (formulaire d'auto-évaluation de 5 questions).

Résultats : Sur l'échantillon total de 11 patients, 91 % ont connu une diminution de la gravité des symptômes du SSPT et 73 % au bout des 8 semaines.

Le CBD a également été généralement bien toléré et aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'effets secondaires.

Conclusion : Il est difficile de conclure à un réel effet du CBD dans cette étude. Tout d'abord le dosage de 25 mg est très faible par rapport aux autres études, de même le dosage et la forme d'administration est variable entre chaque patient.

L'évaluation qui est réalisée par un auto-questionnaire et l'absence de comparaison avec un placebo, montrent les limites de cette étude.

D'autres études cliniques avec un plus grand échantillon, une évaluation randomisée en double aveugle et des mesures objectives sont nécessaires.

(136)

Étude O Bonn-Miller (2021)

Le but de cette étude était de recueillir des données préliminaires sur l'innocuité et l'efficacité potentielle de trois concentrations actives de cannabis fumé par rapport au placebo dans le traitement du SSPT chez les vétérans militaires :

- high THC (12 % THC et < 0.05 % CBD),
- high CBD (11 % CBD and 0.50 % THC),
- THC+CBD (7.9 % THC et 8.1 % CBD),
- placebo (< 0.03 % THC et < 0.01 % CBD).

L'étude a été réalisée en double aveugle. Les participants ont été répartis au hasard pour recevoir pendant trois semaines un traitement actif ou un placebo au stade 1 (N = 80), puis ils ont été rerandomisés après une période de 2 semaines, qui correspond à la période de sevrage nécessaire pour recevoir l'un des trois autres traitements actifs au stade 2 (N = 74). Le critère de jugement principal était le changement de la gravité des symptômes du SSPT entre le début et la fin du traitement au stade 1.

L'étude n'a pas trouvé de différence significative dans le changement de la sévérité des symptômes du SSPT entre les concentrations actives de cannabis et le placebo à la fin de

l'étape 1. Les trois concentrations actives de cannabis fumé étaient généralement bien tolérées.

Conclusion : Tous les groupes de traitement, y compris le placebo, ont montré une bonne tolérance et des améliorations significatives des symptômes du SSPT pendant trois semaines de traitement, **mais aucun traitement n'a été statistiquement supérieur au placebo** dans cet essai. Des études supplémentaires bien contrôlées et suffisamment puissantes avec du cannabis adapté au développement de médicaments sont nécessaires pour déterminer si le cannabis fumé améliore les symptômes du SSPT.

(137)

3.2.1.2.5. Étude sur les troubles anxieux liés au Trouble d'Anxiété Sociale (TAS)

Étude Bergamaschi (2011)

Cette étude compare les effets d'un test de simulation de prise de parole en public sur des témoins sains et des patients atteints de phobie sociale, naïfs de traitement, ayant reçu une dose unique de CBD ou de placebo.

24 patients atteints de TAS n'ayant jamais été traités et 12 sujets témoins sains ont été répartis en 2 groupes pour recevoir soit du CBD (600 mg), soit un placebo, 1 h 30 avant le test de prise de parole en public. Cette étude est randomisée en double aveugle.

Chaque volontaire a participé à une seule session expérimentale dans une procédure en double aveugle. Les évaluations reposent sur l'échelle analogique de l'humeur (VAMS) et les mesures physiologiques (pression artérielle, fréquence cardiaque et conductance cutanée) qui ont été mesurées au cours du test.

On observe que le prétraitement au CBD a réduit l'anxiété, les troubles cognitifs et l'inconfort dans leurs performances de parole et a considérablement diminué le stress dans leur discours d'anticipation.

Conclusion : Ce résultat indique qu'**une seule dose de CBD peut réduire l'effet anxiolytique provoqué par le test de prise de parole en public chez les patients atteints de TAS**. Il serait nécessaire de refaire l'étude en incluant un plus grand nombre de patients et avec une utilisation chronique.

(138)

Étude en cours (NCT02548559)

Cet essai clinique ouvert évalue les effets du CBD pour réduire l'anxiété chez les adultes (16 participants). Le CBD sera administré sous forme de teinture sublinguale délivrée par la plante entière à une dose quotidienne de 30 mg pendant 4 semaines. Les changements de comportements anxieux seront mesurés chaque semaine à l'aide de différentes échelles. A la suite de cet essai clinique de phase 1, un essai clinique de phase 2 en double aveugle débutera suivant la même procédure chez 75 patients diagnostiqués anxieux. De plus, un essai de phase 3, contrôlé par placebo chez des adultes, évalue l'efficacité du CBD (capsules d'huile, dosées de manière flexible à 200-800 mg par jour pendant 4 semaines) pour réduire les symptômes chez les patients diagnostiqués avec un trouble anxieux généralisé, un trouble anxiodépressif, un trouble de panique ou une agoraphobie. Les premiers résultats sont prévus en août 2023.

(139)

3.2.2. Les études dans la dépression

3.2.2.1. Études sur le modèle animal

Étude Zanelati T.V (2010)

Cette étude a réalisé deux expériences avec CBD.

Expérience 1 : Les souris ont reçu des injections de CBD (3,10, 30, 100 mg/kg), d'imipramine ou de placebo et ont été soumises au test de nage forcée (*Annexe : Lexique des tests*) (Figure 30).

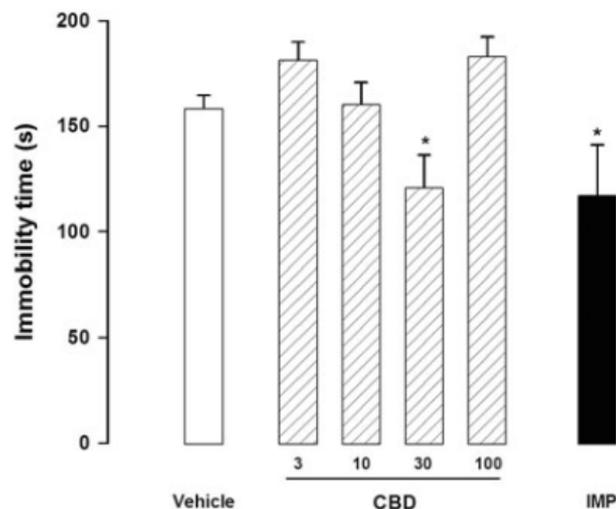


Figure 30 : Temps d'immobilité en seconde / molécules injectées (109)

On observe une diminution du temps d'immobilité dans le test à nage forcée avec l'injection de CBD (30 mg/kg) et avec le traitement d'imipramine. Cependant, la diminution n'est pas observée avec les dosages 3, 10 et 100 mg/kg ni avec le placebo.

Expérience 2 : Les souris ont reçu des injections d'un antagoniste des récepteurs 5-HT1A nommé WAY100635 (0,1 mg/kg), ou d'un placebo (solution saline). 30 min plus tard, suit une deuxième injection de CBD (30 mg/kg) ou de placebo et les souris sont exposées au test de nage forcée à nouveau 30 min plus tard (Figure 31).

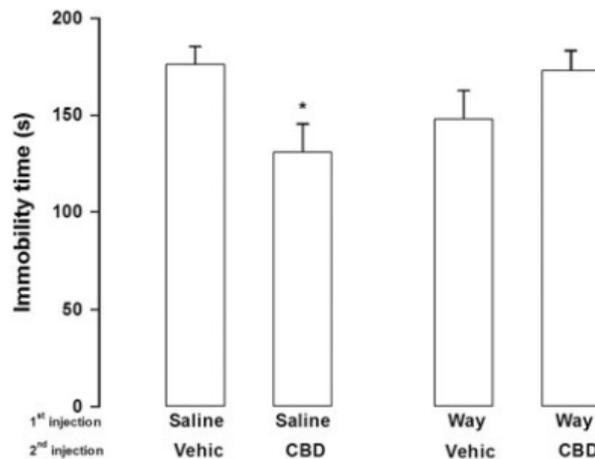


Figure 31 : Temps d'immobilité en seconde / molécules injectées (109)

On observe que l'effet antidépresseur du CBD est inhibé par un prétraitement avec WAY100635. Cela suggère que les effets du CBD dans le test de nage forcée dépendent de l'activation des récepteurs 5-HT1A.

Conclusion : Ces résultats montrent que le CBD réduit le temps d'immobilité dans le test de nage forcée dans une mesure similaire à celle d'un prototype d'antidépresseur, l'imipramine. **Ainsi, cet essai suggère que le CBD a un profil favorable dans un modèle prédictif d'activité de type antidépresseur. Le CBD, cependant, n'était efficace qu'à la dose de 30 mg/kg, des doses plus petites ou plus élevées ne produisant aucun effet.**

(109)

Étude Sales (2018)

Cette étude a testé l'hypothèse selon laquelle les effets de type antidépresseurs induits par le CBD impliquent la facilitation des systèmes de neurotransmetteurs noradrénergiques et/ou sérotoninergiques dans le cerveau.

Dans ce but, il a été recherché si :

- la co-administration de CBD avec des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, FLX) ou de la noradrénaline (désipramine, DES) augmentait les effets significatifs de type antidépresseurs dans le test de nage forcée ;
- la déplétion de la sérotonine ou de la noradrénaline dans le cerveau annulait les effets du CBD.

Expérience 1 :

Étude réalisée chez les souris Swiss mâles soumises au test de nage forcée et au test de champ ouvert (*Annexe : Lexique des tests*).

L'objectif était de confirmer les effets antidépresseurs induits par la fluoxétine (FLX), un inhibiteur de la recapture de sérotonine, la désipramine (DES) un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et le CBD.

Les animaux ont reçu une injection de FLX (1,5 et 10 mg/kg n = 7-8/groupe), de DES (2,5 et 5 mg/kg ; n = 6/groupe), de CBD (3,7 et 10 mg/kg ; n = 7-8/groupe) ou de placebo et, 30 min plus tard, ils ont été soumis au test de nage forcée pendant 6 min.

Le temps d'immobilité a été mesuré.

Des groupes d'animaux indépendants n'ont reçu que les doses efficaces des mêmes traitements (FLX : 10 mg/kg ; DES : 5 mg/kg et CBD : 10 mg/kg) et ont été soumis au test de champ ouvert, où le nombre de croisements a été mesuré pendant 6 min (n = 8/groupe).

Résultats : Le CBD a significativement réduit le temps d'immobilité à la dose la plus élevée testée uniquement (10 mg/kg). Des effets similaires ont été observés en réponse à la FLX et à la DES. Par conséquent, les doses intermédiaires de CBD (7 mg/kg), FLX (5 mg/kg) et DES (2,5 mg/kg) ont été prises en compte comme sous efficaces.

Expérience 2 :

Effets comportementaux de la co-administration de CBD avec FLX ou DES chez les souris soumises au test de nage forcée et au test de champ ouvert.

L'objectif était d'évaluer les effets comportementaux induits par la combinaison des doses inefficaces de CBD avec des doses inefficaces de 2 antidépresseurs monoaminergiques pharmacologiquement distincts (FLX ou DES).

Pour ce faire, les animaux ont reçu des injections de CBD (7 mg/kg) suivies 5 min plus tard, par les injections suivantes : FLX (5 mg/kg ; n = 8/groupe) et DES (2,5 mg/kg ; n = 7-8/groupe).

30 min plus tard, les souris ont été soumises au test de nage forcée pendant 6 min où le temps d'immobilité a été mesuré au cours des 4 dernières minutes.

Des groupes indépendants d'animaux ont reçu les mêmes traitements et ont été soumis au test de champ ouvert, où le nombre de croisements a été mesuré pendant 6 min (n = 7/8 groupe)

Résultats : Le CBD (7 mg/kg) et la FLX (7 mg/kg) étaient inefficaces lorsqu'ils étaient administrés seuls, mais on observe une diminution significative du temps d'immobilité avec le test de nage forcée lorsqu'il est administré en association.

En revanche, l'association du CBD (7 mg/kg) et de la DES (2,5 mg/kg), à des doses sous-efficaces, n'a pas d'effet antidépresseur significatif. Il n'y a pas, non plus, de changement locomoteur induit par l'un des traitements dans le test de champ ouvert.

Conclusion : Le CBD pourrait faciliter l'effet antidépresseur, permettant ainsi d'administrer les ISRS à moindre dose, ce qui pourrait entraîner moins d'effets secondaires.

Une enquête plus approfondie est nécessaire.

(140)

Étude Sales 2018

Les souris Swiss ont reçu des injections de CBD (7,10 et 30 mg/kg) ou de placebo et ont été soumises au test de la nage forcée 30 min plus tard (effets aigus). Des groupes indépendants de souris ont reçu des injections de CBD (10 et 30 mg/kg) ou de placebo et ont été soumis au test de la nage forcée 7 jours plus tard (effet prolongé). (Figure 32)

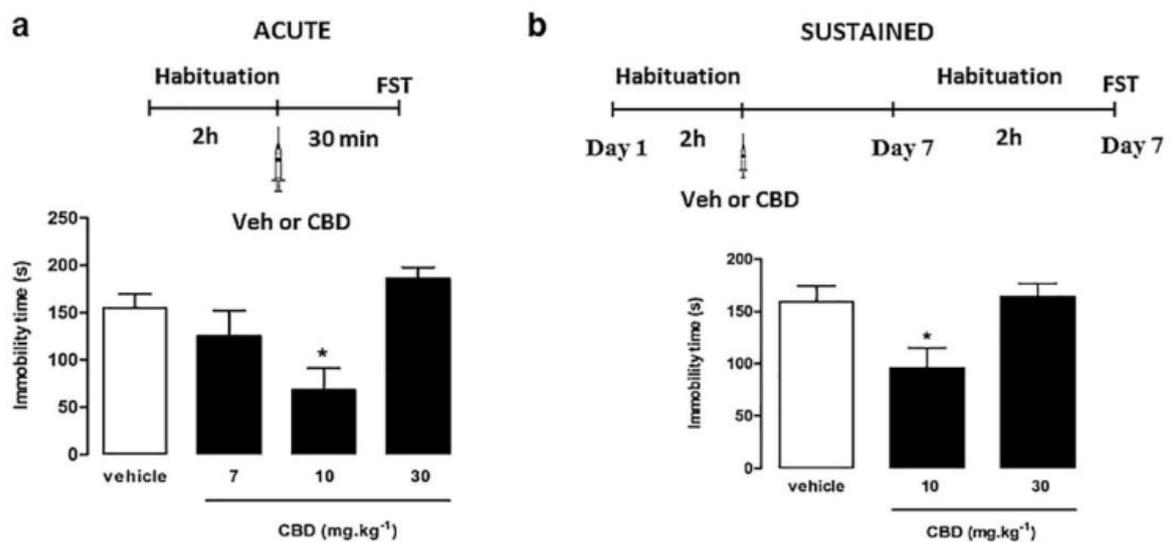


Figure 32 : Temps d'immobilité en seconde / molécules injectées (117)

Les traitements au CBD ont significativement réduit le temps d'immobilité 30 min et 7 jours après son administration unique (10 mg/kg), révélant ainsi respectivement un effet antidépresseur aigu et soutenu (Figure 32).

Conclusion : On constate un effet rapide et soutenu. Une dose unique de CBD a induit un effet de type antidépresseur dose-dépendant chez des souris swiss, même 7 jours après son administration.

(117)

Étude Shbiro 2019

L'étude actuelle explore le potentiel thérapeutique du CBD en utilisant les deux modèles génétiques « de type dépressif », des rats Wistar Kyoto (WKY) et des rats Flinders Sensitive Line (FSL). Les rats ont ingéré du CBD (30 mg/kg) par voie orale.

Les expériences se sont déroulées avec 25 rats mâles témoins Wistar, 30 rats mâles WKY et 21 rats femelles WKY puis avec 24 rats femelles FSL et 34 mâles FSL. A chaque fois les rats étaient prétraités avec 30 mg/kg de CBD ou de placebo et, 2 h après, ils étaient soumis au test de nage forcée (FST).

Les résultats montrent que les rats WKY des deux sexes et les rats FSL mâles étaient moins immobiles et nageaient plus lorsqu'ils étaient traités avec du CBD. Une réduction du comportement flottant suggère que les symptômes de type dépression ont été améliorés. Cependant, les rats FSL femelles n'ont montré aucun changement de comportement tel que mesurés par le FST.

Conclusion : Cette étude suggère que les actions du **CBD pourraient être spécifiques au sexe**, puisque des effets de type antidépresseur ont été retrouvés chez le rat mâle mais pas chez le rat femelle. Cependant, dans cette étude, il n'y a pas eu de souche témoin femelle et une seule dose de CBD. Il faudrait une étude plus approfondie pour confirmer ce résultat.

(141)

Étude Bis-Humbert (2020)

Des rats Spragues-Dawley ont été traités à plusieurs reprises avec du CBD (3, 10 et 30 mg/kg) ou un placebo chez le jeune rat (âgés de 27-33 jours) ou à l'âge adulte (âgés de 141-147 jours) et exposés à 2 tests consécutifs (nage forcée et champ libre) qui quantifient respectivement le désespoir comportemental et l'anxiété. Dans cette étude, 75 jeunes rats mâles et 35 mâles adultes ont été utilisés.

Le cannabidiol a induit des effets différentiels selon l'âge et la dose administrée, avec une diminution de la sensibilité observée chez les jeunes rats mâles :

- le cannabidiol a amélioré le désespoir comportemental chez les rats jeunes et adultes, mais avec une sensibilité à la dose différente (10 mg/kg contre 30 mg/kg) et avec une ampleur différente (les effets ont été observés jusqu'à 2 jours contre 21 jours après le traitement),
- le cannabidiol n'a pas modulé le comportement de type anxieux à aucune dose testée chez des rats jeunes ou adultes.

Conclusion : Le cannabidiol exerce des **effets antidépresseurs chez le rat mais démontre un potentiel réduit lorsqu'il est administré à des jeunes rats**. Il faudrait donc poursuivre les études pour élucider les mécanismes à l'origine de la baisse de sensibilité chez un sujet

jeune. Il faudrait donc explorer davantage l'efficacité et l'innocuité en fonction de l'âge et du sexe du patient.

(142)

3.2.2.2. Études cliniques sur la dépression

Étude Beale (2018)

L'objectif est d'examiner l'intérêt d'une administration chronique de CBD pour restaurer la réduction volumétrique de l'hippocampe caractéristique chez les consommateurs réguliers de cannabis.

Des altérations de l'hippocampe ont été observées chez des patients atteints de trouble dépressif majeur par rapport aux témoins sains.

L'étude a été réalisée chez 18 consommateurs réguliers de cannabis (consommant au moins une fois par mois pendant au moins 6 mois) et participant à un essai ouvert durant 10 semaines.

Cette étude a impliqué l'administration orale quotidienne de 200 mg de CBD, sans qu'aucune modification de leur consommation de cannabis en cours ne soit demandée. Les participants ont été évalués au départ et après le traitement par CBD à l'aide d'une imagerie par résonance magnétique (IRM).

A chaque session hebdomadaire, les participants ont reçu 28 gélules enrobées de gélatine pour administration orale contenant 50 mg de CBD cristallin pur à 99,5%. Les participants devaient consommer 4 gélules par jour.

Il s'agit d'une étude sans placebo. Les corrélations ont examiné les associations entre le changement de l'hippocampe et la concentration de CBD, les paramètres de consommation de substances, les symptômes psychologiques et les mesures cognitives.

Résultats : On observe une augmentation globale du volume de la sous-région de l'hippocampe entre le début et à la fin du traitement.

En comparant les utilisateurs lourds et légers, on constate que l'augmentation du volume se retrouve majoritairement chez les gros consommateurs.

Ces résultats suggèrent un effet réparateur spécifique du CBD dans un contexte d'une consommation de cannabis continue et relativement constante pendant l'essai.

Conclusion : Cette étude démontre un effet d'amélioration du traitement au CBD sur les dommages structurels du cerveau caractéristiques de la consommation régulière de cannabis. De plus, ces résultats témoignent du **potentiel du traitement au CBD pour restaurer la pathologie hippocampique chez les patients atteints de troubles dépressifs majeurs.**

Les limites de cette étude sont la faible taille de l'échantillon et l'absence de contrôle par placebo.

(143)

Étude Corroon (2018)

Cette étude a été réalisée dans un échantillon de 2409 personnes recrutées via une enquête en ligne conçue pour savoir comment et pourquoi les individus utilisaient le CBD.

Le questionnaire consistait en plusieurs questions qui portaient sur : la durée et la fréquence d'utilisation, la méthode d'administration, l'efficacité clinique perçue et les effets indésirables.

Il s'agissait d'hommes et de femmes âgés de 55 à 74 ans. 1438 ont déclaré utiliser le CBD pour traiter une pathologie médicale. Un peu plus de 10 % déclaraient avoir consommé du CBD pendant plus de 5 ans.

L'anxiété et la dépression étaient les raisons fréquemment rapportées pour l'utilisation du CBD. (Figure 33)

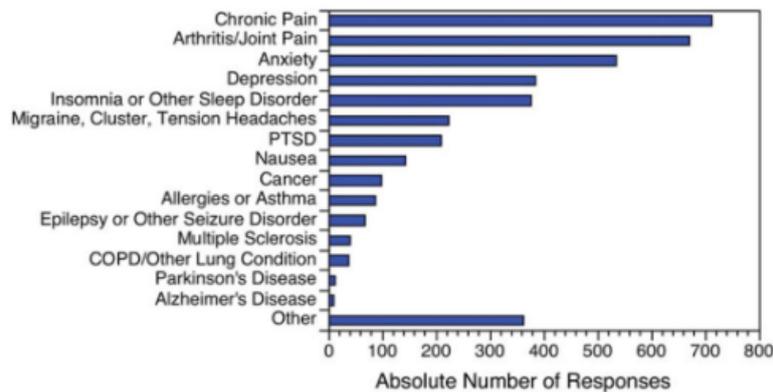


Figure 33 : Raisons déclarées de l'utilisation du CBD (144)

Seuls les répondants qui ont déclaré utiliser le CBD pour traiter une pathologie médicale ont été interrogés sur son efficacité. Concernant la dépression, sur 380 répondants atteints de dépression, 250 estiment être soulagés par la prise de CBD. Dans cette étude, les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient la sensation de bouche sèche, la faim et l'euphorie.

Conclusion : **Cette étude est donc en faveur d'un effet antidépresseur du CBD.** Cependant, l'étude n'a pas fait la différence entre les différentes souches de CBD (naturel ou synthétique). Il n'est donc pas possible d'exclure un éventuel rôle du THC dans ces observations. De plus, une autre limite est l'échantillon de l'étude qui pourrait biaiser les résultats en raison de l'implication de patients qui sont favorables au CBD et qui sont plus susceptibles de répondre positivement au questionnaire. Ainsi, des essais contrôlés par placebo sont nécessaires pour confirmer les résultats de cette étude.

(144)

Étude Pinto (non publiée)

Cette étude pilote de 8 semaines a recruté des patients de 2018 à 2020.

L'objectif était d'analyser l'efficacité antidépressive de 150 ou 300 mg de CBD par rapport à un placebo pour le traitement de la dépression dans les troubles bipolaires chez 100 participants.

Tous les participants ont reçu des doses adéquates de lithium, de valproate ou d'un antipsychotique atypique au début de l'étude. L'échelle de MADRS (échelle de la dépression) a été utilisée pour évaluer les symptômes de la dépression (*Annexe : Lexique des tests*).

Tous les patients recevant un traitement actif ont été initiés à 150 mg de CBD. La posologie était augmentée à 300 mg de CBD chez ceux qui n'ont pas montré de réduction supérieure à 50 % des scores MADRS à la semaine 2.

Résultats : Les patients qui ne répondaient pas aux critères de réponse précoce et dont la dose a augmenté à 300 mg, ont montré une amélioration significative des symptômes dépressifs par rapport au placebo des semaines 2 à 8.

Conclusion :

L'article, *New pharmacologic approaches to treatment of bipolar depression* publié en avril 2023 rapporte cette étude. **Cette étude suggère une efficacité de 300mg de CBD pour améliorer les symptômes dépressifs.** Cependant, il est difficile de préciser si la dose de 150 mg de CBD était inefficace ou si l'exclusion des répondeurs précoces (patients non répondeurs au CBD à 150 mg et dont le dosage a été augmenté à 300 mg) de l'analyse minimisait l'impact du placebo. Il faut donc attendre la publication de cette étude pour connaître les résultats précis.

(145–147)

Les études cliniques présentées dans cette partie indiquent l'utilité possible du CBD en tant que monothérapie ou traitement d'appoint dans l'anxiété et la dépression. Cependant, ces études ont principalement évalué les actions du CBD chez des volontaires sains ou souffrant de troubles liés à l'usage de drogues. De plus, la faible taille des échantillons et parfois le manque de comparaison avec un placebo empêchent de tirer des conclusions définitives.

Il est donc nécessaire de développer des études supplémentaires et incluant un nombre plus important de patients pour confirmer l'intérêt du CBD dans les troubles anxieux et dépressifs.

LE CBD EN VENTE LIBRE ET RÔLE DU PHARMACIEN

4.1. Limites

4.1.1. Réglementation

En Europe

Depuis 2019, dans l'Union Européenne, le CBD est considéré comme un « nouvel aliment », et les produits qui en contiennent doivent recevoir une autorisation de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) avant d'être commercialisés.

En janvier 2023, les règles de la Politique Agricole Commune (PAC) autorisent, dans l'U.E, la culture de plants de chanvre dont la teneur en THC ne dépasse pas 0,3 %. Il en va de même pour la commercialisation et la consommation des produits à base de CBD dont le pourcentage de THC est limité à 0,3 %.

En France

La France s'aligne sur la politique commune de l'Union Européenne pour fixer sa réglementation autour du CBD.

En effet, l'arrêté visant à restreindre l'utilisation de la plante entière à la production d'extraits de chanvre, et interdisant donc la commercialisation des fleurs et feuilles brutes de cannabis, a été jugé illégal par le conseil d'État. Celui-ci a rendu sa décision le 29 décembre 2022, annulant ainsi cet arrêté.

Aussi, un nouvel arrêté confirme qu'à partir de janvier 2023, le CBD est autorisé et légal en France, à condition que le taux de THC du produit ne dépasse pas le seuil de 0,3 %.

En résumé

- **La culture** : La plante de chanvre doit avoir une teneur en THC qui n'est pas supérieure à 0,3 %, en cohérence avec les règles relevant de la Politique Agricole Commune qui sont entrées en vigueur au 1er janvier 2023.

Les variétés de plantes autorisées sont les variétés inscrites au catalogue commun des variétés des espèces de plantes agricoles ou au catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France.

Seuls des agriculteurs actifs au sens de la réglementation européenne et nationale en vigueur peuvent cultiver des fleurs et des feuilles de chanvre en France. Seules des semences certifiées peuvent être utilisées. Par ailleurs, les agriculteurs sont tenus de conclure un contrat écrit avec le premier acheteur des fleurs et des feuilles avant le début de la campagne de production.

- **Les produits contenant du CBD** : Ils ne peuvent, sous peine de sanctions pénales, revendiquer des allégations thérapeutiques, à moins qu'ils n'aient été autorisés comme médicaments. Par ailleurs, les produits alimentaires, vétérinaires, cosmétiques et de vapotage contenant du CBD sont autorisés si leur teneur de THC est inférieure à 0,3 %.

- **Les publicités en faveur de produits contenant du CBD** : Elles ne doivent pas entretenir de confusion ou faire l'amalgame avec une consommation de cannabis à usage récréatif, et ne pas faire ainsi la promotion du cannabis.

(148–152)

4.1.2. Conduite automobile

Le CBD n'étant pas considéré comme un stupéfiant, la conduite automobile n'est pas interdite après sa consommation. Elle est cependant fortement déconseillée au vu des effets indésirables cités précédemment.

Des exemples, dans l'actualité, ont rapporté des résultats positifs aux tests salivaires de dépistage au cannabis chez des personnes ayant uniquement consommé du CBD en vente libre.

Une hypothèse a été émise selon laquelle les appareils de test ne pourraient pas faire la distinction entre le CBD et le THC qui ont des structures chimiques similaires. Ils entraîneraient donc des tests faussement positifs aux tests de dépistage du cannabis.

Les études Spindle 2019 et McCartney 2021 ont essayé de répondre à cette question.

Elles ont donc étudié les résultats de 500 tests salivaires et 218 tests urinaires, après une consommation de CBD pur à différents dosages.

Les résultats ont montré que l'administration orale ou inhalée de CBD pur ne semblait pas produire de tests salivaires ou urinaires positifs.

Ces données indiquent donc que les produits en vente libre qui ne contiennent pas uniquement du THC peuvent produire des résultats urinaires ou salivaires positifs.

Ainsi, un étiquetage et une réglementation précis de la teneur en THC sont nécessaires pour prévenir les dépistages positifs inattendus.

(153,154)

4.1.3. Étiquetage et dosage

Comme nous venons de le voir dans la partie précédente, le CBD, contrairement au THC, n'est pas une substance contrôlée. Ainsi, plusieurs entreprises produisent et distribuent des produits à base de CBD obtenus à partir d'inflorescences de variétés de chanvre industriel.

Cependant, en l'absence de réglementation spécifique, il n'y a pas de contrôle analytique obligatoire pour les produits à base de CBD, laissant les consommateurs sans protection légale, ni assurance de la composition, ni de la qualité du produit qu'ils achètent.

Actuellement, les produits en vente libre à base de CBD ne sont soumis à aucun test obligatoire ou cadre réglementaire pour déterminer l'indication, la posologie quotidienne, la voie d'administration, la dose quotidienne maximale recommandée, le conditionnement, la durée de conservation et la stabilité.

Selon plusieurs études, le contenu des préparations en vente libre de CBD est de qualité variable.

Une étude américaine portant sur 84 produits à base de CBD vendus en ligne en 2016 a révélé que seuls 26/84 (31 %) des produits rapportaient avec précision la quantité et la concentration de CBD qu'ils contenaient. Parmi les produits contrôlés, les liquides de vaporisation étaient particulièrement imprécis : seuls 3/24 (13 %) des produits étaient correctement étiquetés. De plus, cette étude a révélé que 18 échantillons sur 84 (21 %) contenaient un taux élevé de THC.

Des études plus récentes ont montré que cela continue d'être un problème majeur.

Une étude réalisée en 2020 dans le Mississippi sur 25 produits a révélé que 3/25 (12 %) se situaient à moins de 20 % de ce que l'étiquette affirmait et que 3/25 (12 %) avaient une teneur en THC dépassant les limites légales.

Concernant les produits de l'Union européenne, une étude réalisée en 2018, sur 14 huiles de CBD disponibles sur le marché européen, a déterminé que 9 des 14 échantillons étudiés avaient des concentrations différentes en CBD, par rapport à ce qui était indiqué sur l'étiquette du produit. (155)

Plus récemment, en France, en 2022, une étude comparative du magazine UFC-Que Choisir, a analysé la composition de différents produits à base de CBD.

- Sur 16 huiles sublinguales testées : 3 ne respectent pas les taux de CBD annoncés sur l'étiquette et aucune ne présente d'indication concernant les femmes enceintes et les personnes sous traitements.
- Concernant les tisanes, thés et infusions : sur les 12 références testées, 6 ne déclarent aucun dosage précis en CBD. Et sur les 6 restantes, 4 ne respectent pas les taux affichés.

En plus des cannabinoïdes, d'autres contaminants ont été retrouvés dans les produits en vente libre, y compris du dextrométhorphan (un antitussif opiacé), des pesticides et des métaux lourds.

(48,152)

4.2. Le rôle du pharmacien

6 millions de Français, soit près de 10 % de la population disent avoir déjà consommé du CBD. Et ce nombre est en constante augmentation.

Actuellement, les principales raisons qui incitent les patients à en consommer sont : le stress, l'anxiété, les douleurs chroniques ou aiguës, les troubles du sommeil et les troubles de l'humeur.

Les pharmaciens sont très sollicités par les patients qui sont parfois en errance thérapeutique lorsqu'ils ne sont pas soulagés par les traitements prescrits par leur médecin ou qui souhaitent utiliser un traitement qu'ils supposent plus « naturel ».

Si le CBD peut avoir un intérêt pour certains patients, le pharmacien doit cependant rester vigilant sur plusieurs aspects, notamment l'état de santé du patient (l'âge, la grossesse...), les effets secondaires, les interactions thérapeutiques, le risque d'allergies croisées et la qualité des produits contenant du CBD.

Le pharmacien a donc un rôle très important dans le conseil et la délivrance de ces produits. Il doit veiller à ce que l'usage du CBD respecte la règle fondamentale des 5 B : « Bon patient, bon produit, à la bonne dose, bonne voie d'administration et bon moment ».

Il interrogera le patient, afin d'éliminer les risques d'interactions potentielles entre ses traitements et le CBD, et éviter que le patient ne remplace l'un de ses traitements par du CBD sans un avis médical.

Lorsque le pharmacien est confronté à ce type de demande, son rôle est également de rappeler qu'aujourd'hui, aucune étude ne prouve réellement les effets du CBD et donc qu'il est nécessaire de prendre de la distance par rapport à l'image renvoyée par le CBD comme une thérapeutique « miraculeuse » qui soignerait toutes les pathologies.

De plus, le pharmacien est aussi responsable de la qualité des produits délivrés dans son officine. Les produits doivent être conformes à la loi et ne revendiquer aucune d'allégation thérapeutique.

(44,156,157)

Conclusion

Le CBD agit sur de nombreuses cibles moléculaires potentielles dans le traitement des troubles anxieux et dépressifs. Mais identifier les cibles thérapeutiques potentielles d'une molécule n'apporte pas la preuve de son efficacité sur ces cibles.

Les résultats des études sont prometteurs mais ils manquent de puissance (taille de l'échantillon, type de volontaires, éléments de comparaisons...) pour affirmer l'utilité, l'efficacité et la sécurité du CBD dans l'anxiété et la dépression.

Les études en double aveugle en cours, qui devraient se terminer dans les prochaines années, seront essentielles pour déterminer si le CBD est vraiment une option pour améliorer la prise en charge pharmacologique des patients atteints de ces troubles psychiatriques.

Afin de diminuer la prise de molécules anxiolytiques et anti dépressives, de nombreux patients peuvent être tentés par la prise de CBD en vente libre. Cependant, il faut bien faire la différence entre le « CBD de qualité pharmaceutique » utilisé dans les études cliniques, qui répond à une qualité et à un dosage précis, et le « CBD en vente libre » dont on ne connaît ni le dosage, ni la stabilité, ni la qualité requise. Car nous avons vu qu'il existe une grande différence entre l'étiquetage et le dosage réel des produits.

Ainsi, il est important de rappeler que la consommation en libre-service de cette molécule n'est pas sans risque car il existe de nombreuses interactions, effets indésirables et contre-indications possibles. Il serait donc pertinent que la réglementation évolue et que des essais contrôlés et un étiquetage précis soit mis en place sur les produits en vente libre.

Le pharmacien a donc un rôle très important à jouer dans la délivrance de tous les produits contenant du CBD. Il est également nécessaire que le pharmacien d'officine actualise ses connaissances sur cette molécule au vu des nombreuses actualités la concernant comme la disponibilité d'EPIDYOLEX® en pharmacie de ville depuis janvier 2023 et l'expérimentation du cannabis thérapeutique qui est prolongée jusqu'en 2024 et qui pourrait déboucher à terme sur sa légalisation.

Références bibliographiques

1. Leas EC, Hendrickson EM, Nobles AL, Todd R, Smith DM, Dredze M, et al. Self-reported Cannabidiol (CBD) Use for Conditions With Proven Therapies. *JAMA Netw Open*. 1 oct 2020;3(10):e2020977.
2. Botineau M. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Lavoisier. 2010. 1335 p.
3. La classification phylogénétique APG IV [Internet]. Tela Botanica. 2016 [cité 21 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/2016/03/article7390/>
4. Carpelle. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 30 juin 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Carpelle&oldid=182891079>
5. Dupont, Guignard F JL. Botanique les familles de plantes. Elsevier Masson. 2015. 388 p. (Abreges).
6. Définitions : palmatiséqué - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 16 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/palmatiséqué/57460>
7. Définitions : limbe - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 16 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/limbe/47159>
8. Laetitia. Comment reconnaître les feuilles d'automne ? [Internet]. Minimall. 2022 [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.minimall.fr/reconnaitre-feuilles-dautomne/>
9. *Cannabis sativa*. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cannabis_sativa&oldid=203777250
10. Jean B. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.). Lavoisier; 2009. 1289 p.
11. Martin P. Familles des plantes à fleurs d'Europe: Botanique systématique et utilitaire (2ème édition). Presses universitaires de Namur; 2014. 290 p.
12. Les trichomes du cannabis [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.philosopherseeds.com/blog/fr/trichomes-cannabis/>
13. Définition de tépale | Dictionnaire français [Internet]. La langue française. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.lalanguefrancaise.com/dictionnaire/definition/tepale>
14. Inflorescences [Internet]. Biologie végétale. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://biologievegetale.be/morphologie-vegetale/angiospermes/angiospermes-organographie/inflorescences/>
15. Identification assistée par ordinateur (IAO) : Chanvre cultivé (<I>Cannabis sativa</I> L.) [Internet]. [cité 16 juin 2021]. Disponible sur: http://abiris.snv.jussieu.fr/flore/descriptions/Chanvre_cultive.html
16. ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Prog Chem Org Nat Prod*. 2017;103:1-36.
17. Cannabis-F.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.unodc.org/documents/scientific/Cannabis-F.pdf>

18. Larousse É. acide carboxylique - LAROUSSE [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/acide_carboxylique/185802
19. Phytocannabinoïdes et Terpénoïdes – Les principaux composés du Cannabis | Swiss Medical Cannabis SA [Internet]. 2019 [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://swissmedicalcannabis.ch/phytocannabinoïdes-terpenoïdes/>
20. Russo EB, Marcu J. Chapter Three - Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. In: Kendall D, Alexander SPH, éditeurs. *Advances in Pharmacology* [Internet]. Academic Press; 2017 [cité 11 juin 2023]. p. 67-134. (Cannabinoid Pharmacology; vol. 80). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054358917300273>
21. Gouvernement du Canada A canadienne d'inspection des aliments. Biologie du Cannabis sativa L. (Cannabis, chanvre, marijuana) [Internet]. 2021 [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://inspection.canada.ca/varietes-vegetales/vegetaux-a-caracteres-nouveaux/demandeurs/directive-94-08/documents-sur-la-biologie/cannabis-sativa-l-/fra/1612447522753/1612447718390#a423>
22. Anandamide. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Anandamide&oldid=197159590>
23. 2-Arachidonoylglycerol. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=2-Arachidonoylglycerol&oldid=1151776612>
24. Rodríguez de Fonseca F, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf.* févr 2005;40(1):2-14.
25. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences.* 1 janv 2004;20(1):45-53.
26. Le système de signalisation endocannabinoïde: structure, fonction, pharmacologie. *Douleurs Éval - Diagn - Trait.* 1 avr 2021;22(2):53-67.
27. CBD & The ECS – The Wee Hemp Co. [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://weehemp.com/pages/about-cbd>
28. Récepteur couplé aux protéines G. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Récepteur_couplé_aux_protéines_G&oldid=201465178
29. infoprof-eng.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/marihuana/med/infoprof-eng.pdf
30. Rôle du système endocannabinoïde et du cannabis médical [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: https://translate.googleusercontent.com/translate_f
31. Cannabinoïdes de synthèse et «Spice»: fiche drogue | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids_fr
32. Cannabinoïdes de synthèse [Internet]. *Le Quotidien du Pharmacien.* [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/archives/cannabinoïdes-de-synthese>

33. Cannabidiol. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cannabidiol&oldid=205051587>
34. décarboxylation CBD [Internet]. Vendee-CBD - Vente de produit à base de CBD. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://vendee-cbd.com/fr/blog/post/1-dacarboxylation-cbd>
35. Décarboxylation. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Décarboxylation&oldid=192458878>
36. CO2 supercritique - Le processus optimal pour l'extraction des composés actifs du Chanvre | Swiss Medical Cannabis SA [Internet]. 2019 [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://swissmedicalcannabis.ch/co2-supercritique-le-processus-optimal-pour-lextraction-des-composes-actifs-du-chanvre/>
37. Les types d'extraction du CBD | Saveurs-cbd [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: https://www.saveurs-cbd.fr/smartblog/24_differeents-types-d-extraction-du-cbd.html
38. Boisson T. Des chercheurs démontrent comment synthétiser des cannabinoïdes artificiellement [Internet]. Trust My Science. 2019 [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://trustmyscience.com/synthese-artificielle-cannabinoides/>
39. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2018;84(11):2477-82.
40. Cannabidiol : évolution et révolution de l'utilisation d'une molécule naturelle à visée thérapeutique ? - DUMAS - Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03555403>
41. Epidyolex, premier médicament à base de cannabidiol remboursé en France [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/medicament/epidyolex-premier-medicament-base-de-cannabidiol-rembourse-en-france>
42. Épilepsie : EPIDYOLEX (cannabidiol) disponible en officine [Internet]. VIDAL. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30006-epilepsie-epidyolex-cannabidiol-disponible-en-officine.html>
43. Le médicament antiépileptique à base de cannabidiol de Jazz Pharmaceuticals, Epidyolex® (cannabidiol), a obtenu un remboursement en France dans le traitement des crises chez les patients atteints de trois formes rares et sévères d'épilepsies [Internet]. Biotech.info. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://biotechinfo.fr/article/le-medicament-antiepileptique-a-base-de-cannabidiol-de-jazz-pharmaceuticals-epidyolex-cannabidiol-a-obtenu-un-remboursement-en-france-dans-le-traitement-des-crisis-chez-les-patients-atteints/>
44. Meddispar - 3400930187968 - EPIDYOLEX [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/EPIDYOLEX-100-FL-1/\(type\)/name/\(value\)/epidyolex/\(cip\)/3400930187968#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/EPIDYOLEX-100-FL-1/(type)/name/(value)/epidyolex/(cip)/3400930187968#nav-buttons)
45. Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol.* sept 1974;28(1):172-7.
46. Dalton WS, Martz R, Lemberger L, Rodda BE, Forney RB. Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects. *Clin Pharmacol Ther.* mars 1976;19(3):300-9.

47. Solowij N, Broyd S, Greenwood LM, van Hell H, Martellozzo D, Rueb K, et al. A randomised controlled trial of vaporised Δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination in frequent and infrequent cannabis users: acute intoxication effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* févr 2019;269(1):17-35.
48. Chesney E, McGuire P, Freeman TP, Strang J, Englund A. Lack of evidence for the effectiveness or safety of over-the-counter cannabidiol products. *Ther Adv Psychopharmacol.* 9 sept 2020;10:2045125320954992.
49. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia.* août 2015;56(8):1246-51.
50. Grayson L, Vines B, Nichol K, Szaflarski JP, UAB CBD Program. An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2018;9:10-1.
51. Madden K, Tanco K, Bruera E. Clinically Significant Drug-Drug Interaction Between Methadone and Cannabidiol. *Pediatrics.* 1 juin 2020;145(6):e20193256.
52. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
53. A5_cytochromes_6_2.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
54. Veitz-Keenan A, Spivakovsky S. Cannabis use and oral diseases. *Evid Based Dent.* 2011;12(2):38.
55. Badowski S, Smith G. Usage de cannabis durant la grossesse et le post-partum. *Can Fam Physician.* févr 2020;66(2):e44-50.
56. Ringwald M, Karoui O, Moi L, Muller Y, Ribl C. Une allergie insolite à ne pas oublier ! : le syndrome cannabis-fruits et légumes. *Rev Fr Allergol.* mai 2021;61(4):250-1.
57. Troubles anxieux : trouble anxieux généralisé [Internet]. Anxiété. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.anxiete.fr/troubles-anxieux/trouble-anxieux-generalise/anxiete/>
58. Comprendre les troubles anxieux (anxiété grave) [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/troubles-anxieux-anxiete/comprendre-troubles-anxieux-anxiete>
59. Troubles anxieux : Types de troubles anxieux [Internet]. Anxiété. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.anxiete.fr/troubles-anxieux/types-de-troubles-anxieux/>
60. Troubles anxieux · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-anxieux/>
61. Masson E. Histoire du concept d'anxiété : de la théorie des humeurs à la biologie moléculaire [Internet]. EM-Consulte. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/944085/histoire-du-concept-d-anxiete-de-la-theorie-des-h>
62. Dépression · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/depression/>

63. Dépression [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/depression>
64. Comprendre la dépression [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/depression-troubles-depressifs/comprendre-depression>
65. Depression_adulte_fiche_de_synthese_diagnostic.pdf [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_diagnostic.pdf
66. Bordet R 1964-.. Neuropsychopharmacologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2019.
67. Neurotransmetteur : définition, rôle et fonctionnement [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2021 [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=neurotransmetteur-definition-role-fonctionnement>
68. Picard N. Neuropsychopharmacologie. Cours. 2017.
69. Schulz P 1946, psychiatre. Psychiatrie et neurosciences. Bruxelles : De Boeck; 2012.
70. Martres MP. Les systèmes de neurotransmission centraux et leur implication dans les psychoses. *Thérapie*. 1 mai 2008;63(3):177-85.
71. Sérotonine. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sérotonine&oldid=200995001>
72. Synapse sérotoninergique [Internet]. ResearchGate. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Synapse-serotoninergique-dapres-voies-de-signalisation-associees-au-recepteur-5-HT6_fig2_336588468
73. Wuibaut V. Stress et anxiété : la mission d'accompagnement du pharmacien d'officine = Stress and anxiety : the accompanying mission of the pharmacist [Internet]. Limoges; 2021 [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-115974>
74. Fichier:Dopamine chemical structure.png — Wikipédia [Internet]. 2007 [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dopamine_chemical_structure.png
75. Noradrénaline. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Noradrénaline&oldid=195382759>
76. LohayonSVT - T EDS SVT chap 1 stress aigu [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <http://ohayon.lucie.free.fr/articles.php?lng=fr&pg=744>
77. Les mécanismes biologiques de la dépression [Internet]. Institut du Cerveau. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/depression/mecanismes/>
78. Archive des Bibliothèques universitaires de Nantes [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show/show?id=a88e2607-ab07-47da-b1a2-07197f023e06>
79. Lanfumey L, Hamon M. Approche neurobiologique de la dépression : nouvelles données. *Thérapies*. 1 sept 2005;60(5):431-40.

80. Les mécanismes biologiques de la dépression [Internet]. Institut du Cerveau. [cité 12 juin 2023] Disponible sur : <https://institutducerveau-icm.org/fr/depression/mecanismes/>.
81. Facteur neurotrophique dérivé du cerveau. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Facteur_neurotrophique_dérivé_du_cerveau&oldid=198498748
82. Pitchot W, Scantamburlo G, Anseau M. les antidépresseurs du futur : rôle du système glutamatergique. Rev Med Liège.
83. Lopez G. Traiter les psychotraumatismes. 2016. (Les ateliers du praticien).
84. Expcol_2004_psychotherapie.pdf [Internet]. [cité 23 févr 2023]. Disponible sur: https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/146/expcol_2004_psychotherapie.pdf?sequence=1
85. Thérapies comportementales et cognitives (TCC): définition, principes, bienfaits | Santé Magazine [Internet]. 2012 [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.santemagazine.fr/psycho-sexo/psycho/psychotherapie/therapies-comportementales-et-cognitives-tcc-176985>
86. Les psychothérapies - Psycom - Santé Mentale Info [Internet]. <https://www.psycom.org/>. [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.psycom.org/comprendre/le-retablissement/les-psychotherapies/>
87. Delourme A, Marc E. Pratiquer la psychothérapie. 3e éd. Paris: Dunod; 2014. (Psychothérapies).
88. Palazzolo J. Dépression et anxiété mieux les comprendre pour mieux les prendre en charge. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2007.
89. Training autogène de Schultz: définition, exercices, bienfaits [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2012 [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=training_autogene_th
90. Hypnose : techniques, bienfaits, comment ça marche ? [Internet]. 2020 [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2600706-hypnose-techniques-bienfaits-comment-ca-marche/>
91. Gueguen J, Barry C, Hassler C, Falissard B. Evaluation de l'efficacité de la pratique de l'hypnose.
92. Benhaiem JM. L'hypnose médicale. 2e éd. Paris: Med-Line éd; 2012.
93. Autohypnose [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2017 [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=autohypnose_th
94. L'organisation mondiale de la santé recommande l'EMDR [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://therapie-emdr-nice.com/lemdr-reconnu-par-lorganisation-mondiale-de-la-sante/>
95. Marx C. L'EMDR. Paris: Eyrolles; 2013. (Eyrolles pratique).
96. Tarquinio C. Pratique de la psychothérapie EMDR: fondements et concepts, protocole et outils, applications, état de la recherche. 2^e éd. Malakoff: Dunod; 2022. (Psychothérapies).
97. Fagnère C. Cours de Pharmacochimie et thérapeutique. 2017.

98. Lyrica_PIS_RI_Avis2_CT9953&15083.pdf [Internet]. [cité 11 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15083_LYRICA_PIS_RI_Avis2_CT-9953&15083.pdf
99. Information de sécurité - Nouvelles conditions de prescription - ANSM [Internet]. [cité 11 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-pregabaline-lyrica-et-ses-generiques>
100. Guide_medecin_troubles_anxieux.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf
101. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 11 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete
102. Bon usage des antidépresseurs chez le sujet âgé [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/exercice-coordonne/exercice-professionnel/memos/bon-usage-antidepresseurs-patients-ages>
103. Quelle place pour l'agomélatine (Valdoxan®) dans le traitement de la dépression ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1439921/fr/quelle-place-pour-l-agomelatine-valdoxan-dans-le-traitement-de-la-depression
104. Antidépresseur tricyclique. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Antidépresseur_tricyclique&oldid=201926066
105. Haute Autorité de Santé - Quelle place pour l'agomélatine (Valdoxan®) dans le traitement de la dépression ? [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1439921/fr/quelle-place-pour-l-agomelatine-valdoxan-dans-le-traitement-de-la-depression
106. Résumé des caractéristiques du produit - STABLON 12,5 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65411280&typedoc=R>
107. Résumé des caractéristiques du produit - MIRTAZAPINE ALMUS 15 mg, comprimé orodispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65512856&typedoc=R>
108. Brintellix_sapub_ct13896.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/brintellix_sapub_ct13896.pdf
109. Zanelati T, Biojone C, Moreira F, Guimarães F, Joca S. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors. *Br J Pharmacol*. 2010;159(1):122-8.
110. Viudez-Martínez A, García-Gutiérrez MS, Manzanares J. Cannabidiol regulates the expression of hypothalamus-pituitary-adrenal axis-related genes in response to acute restraint stress. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. déc 2018;32(12):1379-84.

111. Soriano D, Brusco A, Caltana L. Further evidence of anxiety- and depression-like behavior for total genetic ablation of cannabinoid receptor type 1. *Behav Brain Res.* 26 févr 2021;400:113007.
112. Danigo A, Magy L, Demiot C. TRPV1 dans les neuropathies douloureuses - Des modèles animaux aux perspectives thérapeutiques. *médecine/sciences.* 1 juin 2013;29(6-7):597-606.
113. Vitale RM, Iannotti FA, Amodeo P. The (Poly)Pharmacology of Cannabidiol in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: Molecular Mechanisms and Targets. *Int J Mol Sci.* janv 2021;22(9):4876.
114. Genotype-dependent responsivity to inflammatory pain: A role for TRPV1 in the periaqueductal grey - PubMed [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27520401/>
115. Anxiété : ce que le CBD peut vous apporter | CBDISSIMO [Internet]. 2021 [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://cbdissimo.com/anxiete-cbd/>
116. Bakas T, van Nieuwenhuijzen PS, Devenish SO, McGregor IS, Arnold JC, Chebib M. The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABAA receptors. *Pharmacol Res.* mai 2017;119:358-70.
117. Sales AJ, Fogaça MV, Sartim AG, Pereira VS, Wegener G, Guimarães FS, et al. Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. *Mol Neurobiol.* 1 févr 2019;56(2):1070-81.
118. Dépression : La voie épigénétique pour réparer très vite la neuroplasticité [Internet]. *santé log.* 2021 [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.santelog.com/actualites/depression-la-voie-epigenetique-pour-reparer-tres-vite-la-neuroplasticite>
119. Moisan MP, Moal ML. Overview of acute and chronic stress responses. *médecine/sciences.* 2012;28(6-7):612.
120. Domi E, Uhrig S, Soverchia L, Spanagel R, Hansson AC, Barbier E, et al. Genetic Deletion of Neuronal PPAR γ Enhances the Emotional Response to Acute Stress and Exacerbates Anxiety: An Effect Reversed by Rescue of Amygdala PPAR γ Function. *J Neurosci.* 14 déc 2016;36(50):12611-23.
121. Laun AS, Shrader SH, Brown KJ, Song ZH. GPR3, GPR6, and GPR12 as novel molecular targets: their biological functions and interaction with cannabidiol. *Acta Pharmacol Sin.* mars 2019;40(3):300-8.
122. Valverde O, Célérier E, Baranyi M, Vanderhaeghen P, Maldonado R, Sperlagh B, et al. GPR3 Receptor, a Novel Actor in the Emotional-Like Responses. *PLOS ONE.* 4 mars 2009;4(3):e4704.
123. Laun AS, Song ZH. GPR3 and GPR6, novel molecular targets for cannabidiol. *Biochem Biophys Res Commun.* 12 août 2017;490(1):17-21.
124. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* déc 2007;152(7):1092-101.

125. Shi Q xin, Yang L kun, Shi W long, Wang L, Zhou S meng, Guan S yu, et al. The novel cannabinoid receptor GPR55 mediates anxiolytic-like effects in the medial orbital cortex of mice with acute stress. *Mol Brain*. 11 août 2017;10:38.
126. Guimarães FS, Chiaretti TM, Graeff FG, Zuardi AW. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;100(4):558-9.
127. Almeida V, Levin R, Peres FF, Niigaki ST, Calzavara MB, Zuardi AW, et al. Cannabidiol exhibits anxiolytic but not antipsychotic property evaluated in the social interaction test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 5 mars 2013;41:30-5.
128. Schleicher EM, Ott FW, Müller M, Silcher B, Sichler ME, Löw MJ, et al. Prolonged Cannabidiol Treatment Lacks on Detrimental Effects on Memory, Motor Performance and Anxiety in C57BL/6J Mice. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2019 [cité 27 mai 2023];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2019.00094>
129. Gasparyan A, Navarrete F, Manzanares J. Cannabidiol and Sertraline Regulate Behavioral and Brain Gene Expression Alterations in an Animal Model of PTSD. *Front Pharmacol*. 28 juin 2021;12:694510.
130. Assareh N, Gururajan A, Zhou C, Luo JL, Kevin RC, Arnold JC. Cannabidiol disrupts conditioned fear expression and cannabidiolic acid reduces trauma-induced anxiety-related behaviour in mice. *Behav Pharmacol*. sept 2020;31(6):591.
131. Crippa JA de S, Zuardi AW, Garrido GEJ, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, et al. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. févr 2004;29(2):417-26.
132. Zuardi AW, Rodrigues NP, Silva AL, Bernardo SA, Hallak JEC, Guimarães FS, et al. Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. *Front Pharmacol* [Internet]. 2017 [cité 12 juin 2023];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00259>
133. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm J*. mars 2019;23(1):18-041.
134. Hurd YL, Spriggs S, Alishayev J, Winkel G, Gurgov K, Kudrich C, et al. Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 1 nov 2019;176(11):911-22.
135. Bolsoni LM, Crippa JAS, Hallak JEC, Guimarães FS, Zuardi AW. The anxiolytic effect of cannabidiol depends on the nature of the trauma when patients with post-traumatic stress disorder recall their trigger event. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. 2022;44(3):298-307.
136. Elms L, Shannon S, Hughes S, Lewis N. Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. *J Altern Complement Med N Y N*. avr 2019;25(4):392-7.
137. Bonn-Miller MO, Sisley S, Riggs P, Yazar-Klosinski B, Wang JB, Loflin MJE, et al. The short-term impact of 3 smoked cannabis preparations versus placebo on PTSD symptoms: A randomized cross-over clinical trial. *PloS One*. 2021;16(3):e0246990.

138. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. mai 2011;36(6):1219-26.
139. Ph.D SG. Sublingual Cannabidiol for Anxiety [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 oct [cité 31 mai 2023]. Report No.: study/NCT02548559. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02548559>
140. Sales AJ, Crestani CC, Guimarães FS, Joca SRL. Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 août 2018;86:255-61.
141. Shbiro L, Hen-Shoval D, Hazut N, Rapps K, Dar S, Zalsman G, et al. Effects of cannabidiol in males and females in two different rat models of depression. *Physiol Behav*. 15 mars 2019;201:59-63.
142. Bis-Humbert C, García-Cabrero R, García-Fuster MJ. Decreased sensitivity in adolescent versus adult rats to the antidepressant-like effects of cannabidiol. *Psychopharmacology (Berl)*. juin 2020;237(6):1621-31.
143. Beale C, Broyd SJ, Chye Y, Suo C, Schira M, Galettis P, et al. Prolonged Cannabidiol Treatment Effects on Hippocampal Subfield Volumes in Current Cannabis Users. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2018;3(1):94-107.
144. Corroon J, Phillips JA. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2018;3(1):152-61.
145. Keramatian K, Chakrabarty T, DuBois A, Saraf G, Yatham LN. New Pharmacologic Approaches to the Treatment of Bipolar Depression. *Drugs*. 25 mai 2023;
146. Hospital de Clinicas de Porto Alegre. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial of Adjunctive Cannabidiol for Bipolar Depression [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 juin [cité 12 juin 2023]. Report No.: NCT03310593. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03310593>
147. Pinto JV, Saraf G, Frysck C, Vigo D, Keramatian K, Chakrabarty T, et al. [Not Available]. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. avr 2020;65(4):213-27.
148. CBD : le nouvel arrêté est paru | MILDECA [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/cbd-le-nouvel-arrete-est-paru>
149. CBD : point sur le cadre juridique applicable au cannabidiol [Internet]. LE [Lyon-Entreprises]. 2023 [cité 3 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.lyon-entreprises.com/entreprise/info/point-sur-le-cadre-juridique-applicable-au-cannabidiol-cbd>
150. Nouvelle législation pour le CBD en France en 2023 - Taklope blog [Internet]. 2023 [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.taklope.com/blog/nouvelle-legislation-pour-le-cbd-en-france-en-2023>
151. Quelle est la législation sur le CBD en France ? [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://lepetitjournal.com/dublin/quelle-est-la-legislation-sur-le-cbd-en-france-358258>
152. Produits à base de CBD – Chers et mal dosés [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/comparatif-produits-a-base-de-cbd-chers-et-mal-doses-n103052/>

153. McCartney D, Kevin RC, Suraev AS, Irwin C, Grunstein RR, Hoyos CM, et al. Orally administered cannabidiol does not produce false-positive tests for Δ^9 -tetrahydrocannabinol on the Securetec DrugWipe® 5S or Dräger DrugTest® 5000. *Drug Test Anal.* 2022;14(1):137-43.
154. Spindle TR, Cone EJ, Kuntz D, Mitchell JM, Bigelow GE, Flegel R, et al. Urinary Pharmacokinetic Profile of Cannabinoids Following Administration of Vaporized and Oral Cannabidiol and Vaporized CBD-Dominant Cannabis. *J Anal Toxicol.* 7 mars 2020;44(2):109-25.
155. Pavlovic R, Nenna G, Calvi L, Panseri S, Borgonovo G, Giupponi L, et al. Quality Traits of « Cannabidiol Oils »: Cannabinoids Content, Terpene Fingerprint and Oxidation Stability of European Commercially Available Preparations. *Mol Basel Switz.* 20 mai 2018;23(5):1230.
156. CBD – Quels sont ses effets réels sur la santé ? [Internet]. [cité 5 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/decryptage-cbd-quels-sont-ses-effets-reels-sur-la-sante-n97808/>
157. De l'importance de se former sur le CBD [Internet]. *Le Quotidien du Pharmacien.* [cité 5 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/nouvelles-missions/de-limportance-de-se-former-sur-le-cbd>
158. Labyrinthe en croix surélevé | Intellibio [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.intelli-bio.com/fr/recherche-comportementale/anxiete-depression/labyrinthe-en-croix-sureleve-EPM>
159. <https://promokit.eu>. Test d'anxiété clair & obscur [Internet]. *Bioseb.com.* [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.bioseb.com/fr/anxiete-depression/982-black-white-test-box.html>
160. Souris SWISS [Internet]. *Janvier-Labs.* [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: https://janvier-labs.com/fiche_produit/swiss-souris/
161. Échelle de Dépression de Montgomery et Asberg [Internet]. *Apprendre les TCC.* 2023 [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://tcc.apprendre-la-psychologie.fr/catalogue/tests-psychologiques/echelle-madrs.html>

Annexe : Lexique des tests

Échelle Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) : échelle employée pour évaluer la sévérité de la dépression chez des patients souffrant de troubles de l'humeur. Elle est également fréquemment utilisée pour mesurer les changements apportés par un traitement antidépresseur.

Échelle Visuelle Analogique de l'Anxiété ou Visual Analog Mood Scales (VAMS) : méthode d'autoévaluation d'une sensation subjective comme l'anxiété faite par le sujet lui-même au moyen d'une règle graduée de 0 à 10 ou de 0 à 100.

Labyrinthe surélevé ou Elevated Plus Maze (EPM) : ce test permet de détecter un comportement de type anxieux. Le labyrinthe est constitué de 2 bras ouverts et de deux bras fermés (avec des murs) reliés par une plateforme centrale à 50 cm au-dessus du sol et éclairé par une lampe. Le test crée un conflit approche-évitement entre l'envie naturelle d'explorer du rongeur et sa peur des espaces ouverts (qui les mettent à la vue des prédateurs). L'anxiété est mesurée par le temps que passe l'animal à explorer les bras « ouverts ». Plus un animal est anxieux, moins il passera de temps dans les bras ouverts.



Figure 34 : Photographie du labyrinthe surélevé (158)

Rats Wistar : rats polyvalents utilisés dans toutes les disciplines de la recherche médicale et biologique.

Rats Wistar Kyoto : rats utilisés comme modèle animal de la dépression.

Rats FSL (Flinders Sensitive Line) : rats présentant des caractéristiques physiologiques et comportementales relativement proches de celles observées chez les patients dépressifs.

Rats SHR (Spontaneously Hypertensive Rat) : rats spontanément hypertendus utilisés comme modèle animal de la schizophrénie.

Rats Spragues-Dawley : rats très sensibles au stress.

Souris Swiss : souris polyvalentes utilisées dans tous les domaines de la recherche biomédicale et comme donneuses ou receveuses d'embryons.

Test clair-obscur ou lumière-obscurité : comparaison des activités exploratoires dans un compartiment illuminé et dans un compartiment sombre sous l'influence de substances anxiolytiques. Ce test permet d'évaluer rapidement des comportements animaux liés à l'anxiété ainsi que leurs modifications par des agents pharmacologiques

Test de champ ouvert ou Open Field Test (OFT) : le test de champ ouvert permet de mesurer les déplacements de l'animal par un système suivi par infrarouge. L'activité locomotrice est mesurée par le nombre d'entrées et le temps passé dans l'aire centrale. Ce test permet de prédire une activité de type anxiolytique.

Test de nage forcée ou Forced Swimming Test (FST) : le principe de ce test dérive de sa relation supposée avec un comportement de résignation qui est une composante de l'humeur dépressive. Après une phase d'agitation d'environ deux minutes (temps d'adaptation), l'animal contrôlé cesse de nager et se fige, adoptant un comportement de désespoir. Ce test est utilisé pour la sélection des molécules antidépressives.

(158–161)

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Intérêt du cannabidiol dans le troubles anxieux et dépressifs

Le cannabidiol (CBD) contenu dans la plante de *Cannabis sativa L.* suscite un intérêt croissant du public ces dernières années. Cependant, actuellement, son indication n'est reconnue que dans deux formes rares d'épilepsie. La consommation de CBD n'est pas sans risque et entraîne des effets indésirables ainsi que des interactions médicamenteuses. En automédication, il est utilisé le plus souvent pour traiter des affections psychiatriques telles que l'anxiété et la dépression qui se manifestent par des mécanismes d'action assez complexes. Les traitements recommandés, actuellement, sont la psychothérapie et, si c'est insuffisant, la prise concomitante de traitements médicamenteux. De nombreuses études s'interrogent sur l'intérêt que pourrait avoir le CBD dans ces indications. Face aux demandes accrues, le CBD en vente libre présente des limites et le pharmacien a donc un rôle important dans l'accompagnement des patients lors de la délivrance de ces produits.

Mots-clés : CBD, cannabidiol, anxiété, dépression, troubles anxieux, troubles dépressifs, pharmacien d'officine, CBD en vente libre

Interest of cannabidiol in anxiety and depressive disorders

The cannabidiol (CBD) contained in the *Cannabis sativa L.* plant has attracted growing public interest in recent years. However, at present, its indication is only recognized in two rare forms of epilepsy. Consumption of CBD is not without risk and may give rise to undesirable side effects and drug interactions. As a self-medication, it is most often used to treat psychiatric conditions such as anxiety and depression, which have fairly complex mechanisms of action. Currently, the recommended treatments are psychotherapy and, if this is insufficient, concomitant medication. Numerous studies are investigating the potential benefits of CBD in these indications. Faced with increasing demand, over-the-counter CBD has its limits, and pharmacists have an important role to play in supporting patients when dispensing these products.

Keywords : CBD, cannabidiol, anxiety, depression, anxiety disorders, depressive disorders, pharmacist, CBD OTC

