Dossier d'étude
Le CBD ET SES EFFETS

Auteurs :
Docteur Maud Mercury, Jérémy SORIN

ingésciences
2 chemin des Arestieux 33610 Cestas - France
+33 (0)5 57 92 21 68 contact@ingesciences.fr
www.ingesciences.fr

OpenSciences, Le département Analyse et R&D d'ingésciences.

OpenSciences accompagne ses clients pour la conception et la formulation chimique de leurs produits. Avec des équipements haute performance et des méthodes d'analytiques adaptées, notre expertise englobe le contrôle qualité, la mise en conformité des produits, l'audit et le conseil.

L'offre de services d'OpenSciences répond aux besoins de nombreux secteurs d'activité tels que la vape, l'agriculture, l'environnement, la santé, l'agro-alimentaire ou la cosmétologie.

En parallèle, nos équipes assurent un travail de veille scientifique et animent des programmes de recherche innovants principalement axés sur les produits d'inhalation.

Aujourd'hui, nous sommes capables d'apporter des informations précises aux professionnels de santé : cardiologues, tabacologues, pneumologues ... qui nous sollicitent régulièrement en quête de réponses sur le fonctionnement de la e-cigarette et ses effets.

POURQUOI étudier le cbd ?

Au cœur de nombreux débats, le cannabidiol, également appelé CBD, est devenu un sujet d'actualité dans les médias mais aussi dans les boutiques spécialisées dans la vente de cigarette électronique. Souvent associé à la consommation de cannabis, le CBD suscite la méfiance du grand public alors que ses propriétés pharmacologiques sont étudiées depuis plusieurs années.

Le pôle R&D d'ingésciences, spécialiste dans les produits du vapotage, s'est attaché à compiler et à analyser ces nombreuses données afin de comprendre son utilité, d'évaluer son risque toxicologique mais aussi sa compatibilité avec les dispositifs de vaporisation.

Ce dossier consacré au CBD et à ses effets est une première partie de ce travail et a pour objectif de proposer une synthèse accessible reposant sur une littérature scientifique et technique du sujet. Ce document comporte certains termes parfois techniques pouvant être soumis à différentes interprétations, c'est pourquoi, le lecteur pourra trouver un glossaire servant à guider sa lecture en annexe.

Qu'est-ce que le CBD ?

Pour amorcer l'étude du CBD, il est nécessaire de comprendre l'origine de cette molécule ainsi que ses propriétés chimiques.

a. Généralités

Le CBD est naturellement produit par la plante de cannabis qui possède différentes espèces : Sativa, Indica et Rudiralis. A noter qu'il demeure à ce jour un manque de consensus quant à l'appellation du cannabis et de ses variétés. Généralement, on appelle chanvre les variétés de cannabis pauvres en THC et riches en CBD destinées à un usage industriel.

Agent de défense de la plante pour lutter contre le froid, les parasites et les UV-B, le CBD est produit dans les parties aériennes mais surtout dans les fleurs du genre femelle. Il appartient à la grande famille des cannabinoïdes. Il s'agit d'un groupe de substances chimiques interagissant avec certains récepteurs présents dans le corps et intervenant dans de nombreux de processus physiologiques (Bergamaschi M. et al. 2011 ; Grotenhermen F. 2003).

Les chercheurs ont longtemps pensé que les cannabinoïdes n'étaient présents que dans le cannabis, ce qui explique ce nom. En réalité, ils sont divisibles, en fonction de leur origine, en trois groupes distincts :

- endogène (produit par le corps humain) : les endocannabinoïdes
- végétale (produit par la plante de cannabis) : les phytocannabinoïdes
- synthétique (synthèse chimique) : les cannabinoïdes de synthèse

Le CBD est donc un phytocannabinoïde. A l'état pur, il se présente sous la forme de cristaux ou d'une poudre solide, incolore et inodore. C'est une molécule préférant un environnement gras plutôt qu'aqueux, on dit alors que le CBD est hydrophobe ou lipophile. Extrait de la plante par différentes méthodes, le CBD peut se consommer, en fonction des usages, via plusieurs voies d'administration: ingestion (nourriture, boisson, gélules …), inhalation (fumée, spray buccal, e-liquide), cutanée (crème, patch), intraveineuse et intramusculaire (injection).

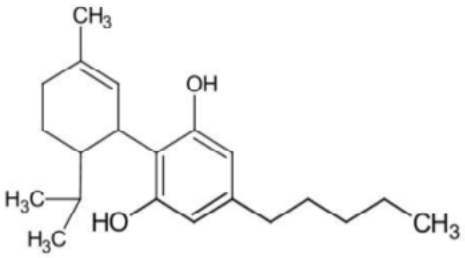


Figure 1 : Structure chimique du CBD telle qu'elle fut découverte en 1963 par Raphael Mechoulam et Y. Shvo (Mechoulam R., & Shvo Y. 1963) : (2-(1R,6R)-2-methyl-prop-1-en-2ylcyclohex-2-en-1-yl)-5-pentylbenzene-1,3-diol) (N°CAS : 13956-29-1)

La molécule de CBD a été découverte et isolée pour la première fois en 1940 par R. Adams et son équipe (Adams R. et al. 1940). Dans les années qui suivent, plusieurs groupes de chercheurs vont s'y intéresser et développer un nouveau domaine d'étude visant à évaluer l'utilité pharmacologique des cannabinoïdes mais surtout du CBD. A partir des années 90 et avec l'assouplissement de la réglementation sur le cannabis dans certains états américains (Hurd Y. L et al. 2015), l'intérêt et le nombre de publications dans ce domaine ne va cesser d'augmenter. Le CBD et les autres cannabinoïdes identifiés vont alors être attentivement étudiés. A ce jour, près de 4 000 publications sont dédiées par an au cannabis et plus de 250 au CBD (Figure 2).

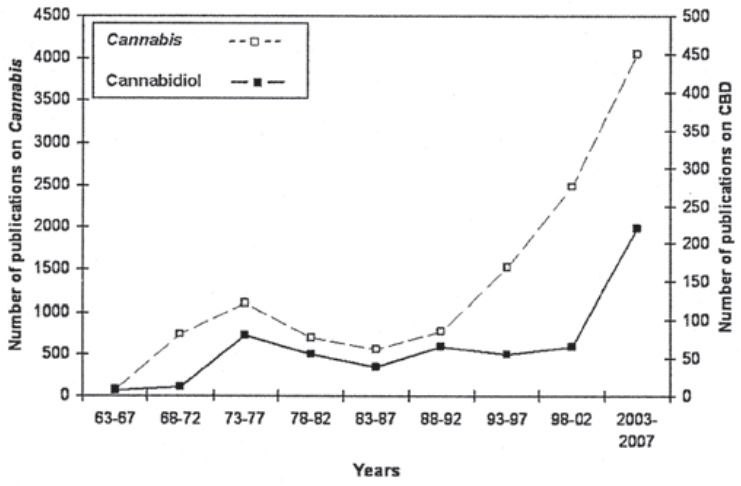


Figure 2 : Représentation du nombre de publications trouvées dans la littérature scientifique avec les mots clé "cannabis" et "cannabidiol" en fonction de l'année de publication (Zuardi A. W. 2008).

Le CBD est donc observé depuis plusieurs années et en particulier ses propriétés chimiques. Toutefois en France, il est méconnu et reste associé au cannabis. Son action est même largement confondue avec celle du delta-9-tetrahydrocannabinol, le THC.

b. Aparté sur le THC

Un autre cannabinoïde est également attentivement observé, il s'agit du THC. Au total, la plante de Cannabis peut contenir jusqu'à 85 phytocannabinoïdes différents dont le delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Cette molécule psychoactive peut entraîner une altération importante des capacités cognitives et psychiques : perte de contrôle psychologique, somnolence, dépendance ... (Grotenhermen F. 2003). Un usage dit récréatif s'est développé autour de la consommation de la plante de cannabis (fumée, boisson, aliment ...) afin de ressentir les effets psychotropes provoqués par le THC. C'est pour cette raison que sa possession et son usage sont illégaux dans de nombreux pays.

Parce qu'ils sont tous les deux issus de la même plante, le CBD et le THC sont régulièrement confondus. Pourtant, l'absorption de CBD n'entraîne que peu d'effets secondaires et surtout aucun de nature psychotrope (Bergamaschi M. et al. 2011). Cette observation a été établie dès les années 1970, lors de recherches menées sur l'usage récréatif du cannabis (Mechoulam R. et al. 1970). Elle est maintenant acquise par la communauté scientifique sensibilisée au sujet (Martin-Santos R. et al. 2012). De plus, lorsque les deux molécules sont consommées simultanément, il est avéré que le CBD agit comme modérateur des effets psychotropes du THC (Dalton W. S et al. 1974).

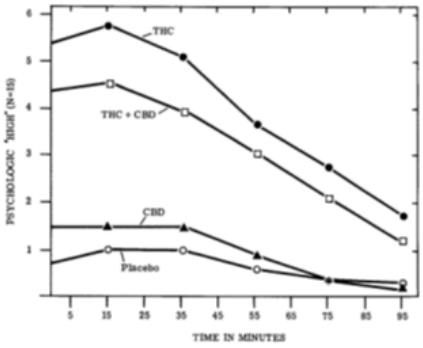
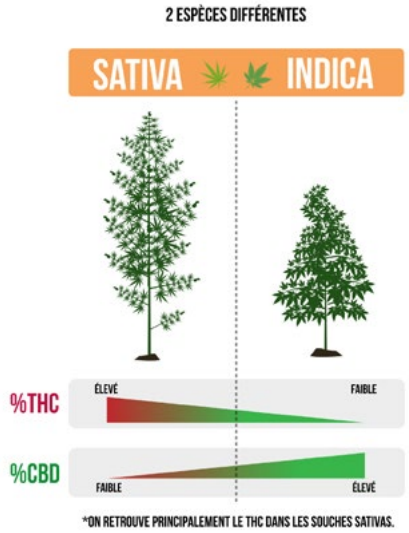


Figure 3 : Représentation graphique de la perception des effets psychotropes du THC et du CBD en fonction du temps après la consommation (30 mg de CBD et/ou 5 mg de THC en inhalation) (Dalton W. S et al. 1974)

Les concentrations en cannabinoïdes diffèrent en fonction de la plante d'origine mais aussi selon les conditions de culture (Russo E. B. 2011).

L'espèce Indica est naturellement concentrée en THC et ne contient que peu de CBD. A l'inverse, la Sativa est moins dosée en THC mais possède plus de CBD quant à la Ruderalis, elle est quasiment exempte de THC.

Un consommateur de cannabis fumé pour un usage récréatif va privilégier de forts taux de THC pour obtenir un maximum d'effets psychotropes (ElSohly M. A. et al. 2000).

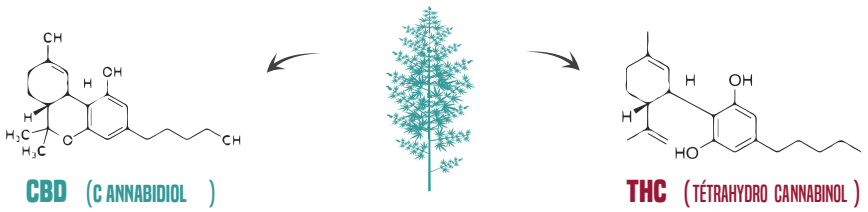


Le nombre important de recherches récentes sur les cannabinoïdes s'explique par la diversité de leurs effets. Mais la confusion persistante entre CBD, THC et cannabis soulignent la nécessité d'une approche pédagogique du sujet afin d'éviter les raccourcis et surtout d'identifier les différents usages qui peuvent découler de leur consommation.

CBD ≠ THC ≠ CANNABIS

UNE MÊME PLANTE, 2 MOLÉCULES DIFFÉRENTES

La plante de cannabis compte près de 500 composants actifs.
Les plus connus sont le CBD et le THC.



CBD (CANNABIDIOL)

- le CBD n'est PAS PSYCHOACTIF
- agit sur le bien-être
- peu d'effets secondaires indésirables
- usage LÉGAL

THC (TÉTRAHYDRO CANNABINOL)

- le THC est PSYCHOACTIF
- capacités cognitives réduites
- perte de repères
- usage ILLÉGAL

Les propriétés pharmacologiques du CBD

Les phytocannabinoïdes interagissent chimiquement avec ce que l'on appelle le système endocannabinoïde présent dans le corps humain. Après absorption, ils se fixent sur des récepteurs situés dans les systèmes nerveux central et immunitaire. Ils vont provoquer ainsi une perturbation du fonctionnement normal du système et entrainer une réaction physiologique. C'est ce phénomène qui est responsable des effets connus du CBD et du THC qu'ils soient désirés ou non (Thomas A. et al. 2007 ; Bergamashi M. et al. 2011).

a. Effets répertoriés

La littérature scientifique regorge d'études répertoriant les effets physiologiques liés à la consommation de CBD. Les plus significatifs sont présentés ci-dessous de manière synthétique et non-exhaustive. Chacun est associé à sa source bibliographique.

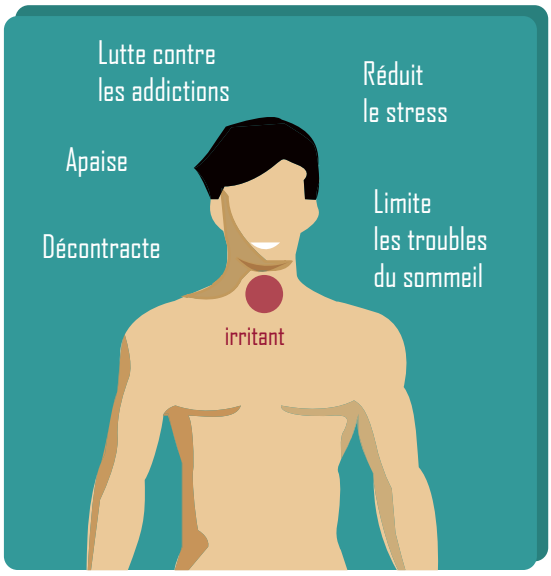
Fonction physiologique impliquée	**Effets du CBD (*Mechoulam R. 2007* ; *Zuardi A. W. 2008 ; Iffland K. & Grotenhermen F. 2017)*.**
Perception et psychique	**Etat de fatigue** (*Bergamashi et al. 2011)* Anxiolytique (*Zuardi AW et al. 1982*) Antipsychotique (*Zuardi AW. et al. 1982*) Réduit les effets psychotropes du THC (*Karniol I. G. et al. 1974)* Permet de lutter contre les symptômes de manque dû à une addiction ou une dépendance (*Viudez-Martínez A. et al. 2017*)
Système nerveux	Antiépileptique (*Karler R et al. 1981*) Sédatif (Karler R et al. 1981) Neuro-protecteur (*Hampson A. et al. 2002*) Anti-dystonique (*Consroe P. et al. 1986*)
Système respiratoire	**Irritant** (*Solowij N. et al. 2014*)
Système immunitaire	Anti-inflammatoire (*Malfait A.M. et al. 2000*) Immunosuppresseur (*Izzo A. A. et al. 2009)*
Développement embryonnaire	Non répertoriés
Système digestif	Antiémétique (*Parker LA et al. 2002*)

L'analyse de ces différentes études montre que la consommation de CBD engendre de nombreuses réactions sur des fonctions physiologiques variées. Bien toléré par l'Homme, il ne provoque que très peu de réactions secondaires indésirables à haute dose et à moyen terme (Bergamashi et al. 2011). Toutefois, il est nécessaire de noter que les quantités d'exposition qui ont montré les effets de la molécule diffèrent d'une étude à une autre. De plus, le mode d'administration est un facteur déterminant, notamment pour évaluer le risque toxicologique (Grotenhermen F. 2003).

Compte-tenu de ces propriétés, le CBD est aujourd'hui utilisé pour un usage médical comme agent thérapeutique. Ainsi, son action anti-inflammatoire est bénéfique pour soulager les douleurs de certains types de sclérose en plaque (via le SATIVEX à nébuliser oralement). De même, son action neuroprotectrice en fait un outil intéressant pour soulager des crises épileptiques résistantes (EPIDIOLEX : 100 mg/mL de CBD à 98 %, en solution à boire). Il est également utilisé sous forme de patch transdermique pour soulager les douleurs liées à la fibromyalgie. Dans chacun de ces cas, la posologie de la molécule ainsi que son mode d'administration sont adaptés aux patients à partir d'un diagnostic médical.

Mais en se basant sur l'observation de ces effets, il est possible de distinguer plusieurs usages du CBD. Notamment, en séparant les applications réservées au domaine médical, de celles destinées à soulager des gènes physiques ou psychologiques non liées à une maladie. Ainsi, le CBD qui possède des propriétés sédatives, apaisantes et décontractantes pourrait agir positivement sur les états de stress, d'insomnie et d'anxiété. Surtout, son action anxiolytique permettrait de réduire l'état de nervosité lié aux symptômes de manque d'une addiction par exemple. Cette application permettrait au CBD de devenir un outil innovant dans la lutte contre les dépendances (Bossong M. G et al. 2008 ; Hurd Y. L. et al. 2015) et notamment dans le sevrage tabagique/nicotinique (Rose J.E. and Behm F.M. 1994) d'autant plus que son profil toxicologique est quasi-nul (Iffland K. & Grotenhermen F. 2017; Bergamashi et al. 2011).

EFFETS DU CBD



LES USAGES DU CBD

MÉDICAL

prescription et suivi dans le cadre d'un traitement d'une pathologie.

nécessite un encadrement par des professionnels de santé.

doses adaptées pour un minimum de prises.

ALTERNATIF

- recherche d'une sensation de bien-être pour soulager une gêne non liée à une maladie.
- ne nécessite pas de suivi médical.
- efficace pour lutter contre les addictions et aide au sevrage tabagique et nicotinique.

b. Approche toxicologique du CBD

Des recherches approfondies sur les propriétés physiologiques du CBD relevées dans la littérature permettent d'évaluer le risque toxicologique de la molécule. Si des études visent à mettre en évidence un aspect spécifique du CBD, elles vont se baser sur une voie d'administration et une posologie précises. Même si l'objectif principal n'est pas l'observation d'effets secondaires indésirables, ces auteurs vont systématiquement les reporter ou signaler leur absence afin de présenter un travail objectif et complet.

Sur ce principe, Bergamashi et son équipe (Bergamashi et al. 2011) ont donc réalisé une synthèse comparative des effets secondaires répertoriés sur les propriétés pharmacologiques du CBD et réactualisée en 2017 (Iffland K., & Grotenhermen F. 2017).

Tableau 2 : Synthèse des différentes posologies de CBD utilisées dans la littérature scientifique et les effets secondaires indésirables associés observés concernant (1) les capacités cardiaques (2) des mesures comportementales (3) les capacités neurologiques et (4) des paramètres respiratoires.

Voie d'administration	Intervalle de dosages utilisés	Périodicité de l'administration	Biodisponibilité théorique* (*Grotenhermen F. 2003)*	Quantité théorique dans la circulation sanguine	Effet secondaire observé
Intraveineuse	5-30 mg	Simple dose	100%	5-10 mg	Pas d'effets secondaires indésirables observés
Orale	50-1 500 mg	Administration chronique (plusieurs mois)	8%	4-96 mg	Somnolence
Inhalation *(Dalton W. S et al. 1974)*	50 mg	Simple dose (une cigarette de cannabis)	20 %**	10 mg	Irritation subjective de voies respiratoires

*La biodisponibilité du CBD se définit comme la quantité consommée de CBD en pourcentage atteignant réellement le système sanguin et participant aux effets physiologiques. Par définition, la voie intraveineuse fournit une biodisponibilité de 100 %.

** La biodisponibilité en inhalation varie entre les utilisateurs réguliers et occasionnels indiquant qu'il est possible par son comportement de moduler l'absorption des cannabinoïdes notamment au niveau du temps de rétention de l'aérosol dans le système respiratoire.

En se basant sur cette synthèse, il apparait que les seuls effets indésirables liés à la consommation de CBD, soient l'apparition d'une sensation de fatigue ainsi qu'une irritation subjective des voies respiratoires. Il faut préciser que ces résultats ont été observés après l'administration chronique d'une quantité importante de CBD (cf tableau 2). Dans chaque cas, il est bien assimilé et éliminé par l'organisme sans présenter de toxicité avérée vis-à-vis d'un organe particulier. Cela révèle que le CBD pourrait posséder un risque toxicologique extrêmement réduit. Ces conclusions de Bergamashi ont été partagées par d'autres équipes lors de recherches récentes (Martin-Santos R. et al. 2012 ; Mechoulam R. et al. 2017 ; Iffland K., & Grotenhermen F. 2017).

Le risque de développement d'une dépendance au CBD n'est pas l'aspect d'étude prioritaire de la communauté scientifique travaillant sur le sujet. Il est donc relativement difficile d'obtenir des informations sur ce point. Cependant, nous savons que la consommation de THC entraine la libération de dopamine dans l'organisme ainsi que la perception d'effets psychotropes (Bossong, M. G. et al. 2008). La libération de dopamine procure du plaisir à l'utilisateur, plaisir qu'il associe aux effets psychotropes perçues. Cette association entre sensation de plaisir et d'euphorie crée la dépendance chimique au cannabis. De ce fait, le CBD ne devrait donc pas entrainer le développement d'une dépendance car il n'entraine ni la libération de dopamine ni la perception d'effets psychotropes. Les aspects psychologique, comportemental et social de la dépendance au cannabis, devraient être fortement diminuer par l'absence d'effets psychotropes de la molécule.

Le risque toxicologique est donc faible mais pour l'évaluer dans sa globalité, il faudrait prendre en considération son mode d'administration. Il faut aussi noter que des chercheurs suggèrent que le CBD pourrait être, grâce à ses propriétés anxiolytiques, un outil efficace pour lutter contre l'addiction et la dépendance de façon générale (Hurd Y. L. et al. 2015) et plus précisément vis-à-vis du tabac (Rose J.E., and Behm F.M. 1994) et de l'alcool (Viudez-Martínez A. et al. 2017).

Conclusion

L'analyse approfondie de la bibliographie abondante dédiée à l'étude des cannabinoïdes et du CBD démontre le dynamisme de tout un secteur de recherche. Elle confirme également que l'utilisation du CBD à des fins médicales est cohérente compte-tenu de ses propriétés sédative, anxiolytique, décontractante et anti-inflammatoire. En France, cependant ces bénéfices pharmacologiques ne sont pas encore pleinement connus du grand public et du régulateur parce que l'image du CBD reste associée à l'usage récréatif du cannabis et aux effets psychotropes du THC. Cette confusion souligne la complexité mais aussi le besoin d'information et de pédagogie sur le sujet. A ce jour, le CBD est exploité par l'industrie pharmaceutique pour soulager les symptômes de certaines pathologies dans le cadre d'un usage thérapeutique. Mais, il pourrait également trouver une utilité pour des applications alternatives, ni récréatives, ni médicales, mais axées vers la relaxation comme la lutte contre le stress ou la réduction de troubles du sommeil.

La différenciation entre les usages s'opère au niveau de la finalité de consommation, de la quantité et du mode d'administration de la molécule. Dans un cadre médical avec suivi, la posologie est optimisée pour diffuser une dose importante en un minimum de prise afin de soigner une pathologie et/ou de soulager les symptômes de celle-ci. Dans une approche alternative, une personne en état de stress (non lié à maladie) absorberait la molécule en petites quantités en vue de ressentir une sensation de relaxation. Un exemple avec la propriété sédative du CBD qui est utilisée médicalement pour traiter des douleurs d'un certain type de sclérose en plaque. Ce même effet de la molécule peut être utilisé de manière alternative pour faciliter l'assoupissement d'une personne ayant des difficultés pour s'endormir. Dans les deux cas, ces deux usages reposent sur un effet physiologique identique qui est adapté au besoin au cas par cas.

Si de nombreux chercheurs reconnaissent le fort potentiel du CBD, certains points sensibles demeurent comme la différenciation des usages mais aussi les modes et quantité d'administration de la molécule. Dans ce contexte, il apparait que l'inhalation soit une voie préférentielle (Solowij N. et al. 2014 ; Varlet V. et al. 2016). Aussi, le vaporisateur personnel qui est un dispositif efficace de diffusion de principe actif, serait un moyen de contrôler sa consommation dans le cadre d'un usage alternatif (Varlet V. et al. 2016). De plus, les propriétés anxiolytiques de cannabidiol pourraient lui permettre de devenir un outil innovant de lutte contre les addictions. Réducteur de stress, il permettrait de soulager les symptômes de manque liés aux dépendances tabagique et nicotinique. Particulièrement sensible, ce thème fera l'objet d'un prochain article consacré au CBD dans la vape et publié sur le site du laboratoire français du e-liquide.

Pour en savoir plus sur le CBD et les cannabinoïdes, vous pouvez consulter les publications scientifiques présentes dans notre bibliographie.

---

ingé sciences.

Bibliographie

Abel, E. L. (1985). Effects of prenatal exposure to cannabinoids. NIDA Res Monogr, 59, 20-35.

Adams, R., Hunt, M., & Clark, J. H. (1940). Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. I. Journal of the American Chemical Society, 62(1), 196-200.

Bergamaschi, M., Helena Costa Queiroz, R., Waldo Zuardi, A., & Crippa, A. S. (2011). Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. Current drug safety, 6(4), 237-249.

Bossong, M. G., van Berckel, B. N., Boellaard, R., Zuurman, L., Schuit, R. C., Windhorst, A. D., ... & Kahn, R. S. (2008). Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. NeuroImage, 41, T57

Carlini, E. A., Karniol, I. G., Renault, P. F., & Schuster, C. R. (1974). Effects of marihuana in laboratory animals and in man. British journal of pharmacology, 50(2), 299-309.

Chang, T. H., Hsieh, F. L., Ko, T. P., Teng, K. H., Liang, P. H., & Wang, A. H. J. (2010). Structure of a heterotetrameric geranyl pyrophosphate synthase from mint (Mentha piperita) reveals intersubunit regulation. The Plant Cell Online, 22(2), 454-467.

Consroe, P., Sandyk, R., & Snider, S. R. (1986). Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. International Journal of Neuroscience, 30(4), 277-282.

Dalton, W. S., Martz, R., Lemberger, L., Rodda, B. E., & Forney, R. B. (1976). Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 19(3), 300-309.

De Lacy, E., Fletcher, A., Hewitt, G., Murphy, S., & Moore, G. (2017). Cross-sectional study examining the prevalence, correlates and sequencing of electronic cigarette and tobacco use among 11–16-year olds in schools in Wales. BMJ open, 7(2), e012784.

De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, et al. (2011) Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. Br J Pharmacol ; 163(7): 1479-94.

ElSohly, M. A., Ross, S. A., Mehmedic, Z., Arafat, R., Yi, B., & Banahan, B. F. (2000). Potency trends of Δ 9-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980–1997. Journal of Forensic Science, 45(1), 24-30.

Eriksson, K. A., Stjernberg, N. L., Levin, J. O., Hammarström, U., & Ledin, M. C. (1996). Terpene exposure and respiratory effects among sawmill workers. Scandinavian journal of work, environment & health, 182-190.

Eriksson, K. A., Levin, J. O., Sandström, T., Lindström-Espeling, K., Lindén, G., & Stjernberg, N. L. (1997). Terpene exposure and respiratory effects among workers in Swedish joinery shops. Scandinavian journal of work, environment & health, 114-120.

Fairbairn, J. W., & PICKENS, J. T. (1981). ACTIVITY OF CANNABIS IN RELATION TO ITS Δ '-trans-TETRAHYDROCANNABINOL CONTENT. British journal of pharmacology, 72(3), 401-409.

Falk, A. A., Hagberg, M. T., Löf, A. E., Wigaeus-Hjelm, E. M., & Zhiping, W. (1990). Uptake, distribution and elimination of α-pinene in man after exposure by inhalation. Scandinavian journal of work, environment & health, 372-378.

Falk-Filipsson, A., Löf, A., Hagberg, M., Hjelm, E. W., & Wang, Z. (1993). d-Limonene exposure to humans by inhalation: Uptake, distribution, elimination, and effects on the pulmonary function. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues, 38(1), 77-88.

Farsalinos, K. E., Kistler, K. A., Gillman, G., & Voudris, V. (2014). Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins. Nicotine & Tobacco Research, 17(2), 168-174.

Fischedick, J. T., Hazekamp, A., Erkelens, T., Choi, Y. H., & Verpoorte, R. (2010). Metabolic fingerprinting of Cannabis sativa L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes. Phytochemistry, 71(17), 2058-2073.

Franchomme, P., Jollois, R., & Pénoël, D. (1990). Matière médicale aromatique fondamentale L'aromathérapie exactement. Roger Jollois éditeur, Limoges, France, 44-48.

Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clinical pharmacokinetics, 42(4), 327-360.

Guimarães, A. G., Serafini, M. R., & Quintans-Júnior, L. J. (2014). Terpenes and derivatives as a new perspective for pain treatment: a patent review. Expert opinion on therapeutic patents, 24(3), 243-265.

Guindon, J., & Hohmann, A. G. (2008). Cannabinoid CB2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain. British journal of pharmacology, 153(2), 319-334.

Hampson, A. (2002). Cannabinoids as neuroprotectants against ischemia. Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential, 101-10.

Hedenstierna, G., Alexandersson, R., Wimander, K., & Rosen, G. (1983). Exposure to terpenes: effects on pulmonary function. International archives of occupational and environmental health, 51(3), 191-198.

Huestis, M. A. (2005). Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, Δ 9-tetrahydrocannibinol, cannabidiol and cannabinol. In Cannabinoids (pp. 657-690). Springer Berlin Heidelberg.

Hurd, Y. L., Yoon, M., Manini, A. F., Hernandez, S., Olmedo, R., Ostman, M., & Jutras-Aswad, D. (2015). Early phase in the development of cannabidiol as a treatment for addiction : opioid relapse takes initial center stage. Neurotherapeutics, 12(4), 807-815.

Izzo, A. A., Borrelli, F., Capasso, R., Di Marzo, V., & Mechoulam, R. (2009). Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. Trends in pharmacological sciences, 30(10), 515-527.

Karler, R., & Turkanis, S. A. (1981). The cannabinoids as potential antiepileptics. The Journal of Clinical Pharmacology, 21(S1).

Karniol, I. G., Shirakawa, I., Kasinski, N., Pfeferman, A., & Carlini, E. A. (1974). Cannabidiol interferes with the effects of Δ9-tetrahydrocannabinol in man. European journal of pharmacology, 28(1), 172-177.

Küppers, F. J. E. M., Bercht, C. A. L., Salemink, C. A., Lousberg, R. C., Terlouw, J. K., & Heerma, W. (1975). Cannabis : XIV. Pyrolysis of cannabidiol—analysis of the volatile constituents. Journal of Chromatography A, 108(2), 375-379.

Malfait, A. M., Gallily, R., Sumariwalla, P. F., Malik, A. S., Andreakos, E., Mechoulam, R., & Feldmann, M. (2000). The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. Proceedings of the National Academy of Sciences, 97(17), 9561-9566.

Martin-Santos, R., A Crippa, J., Batalla, A., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Borgwardt, S., ... & Zuardi, A. W. (2012). Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. Current pharmaceutical design, 18(32), 4966-4979.

McGilveray, I. J. (2005). Pharmacokinetics of cannabinoids. Pain Research and Management, 10(Suppl A), 15A-22A.
McPartland, J. M., & Russo, E. B. (2001). Cannabis and cannabis extracts: greater than the sum of their parts? Journal of Cannabis Therapeutics, 1(3-4), 103-132.

Mechoulam, R., & Shvo, Y. (1963). Hashish—I: the structure of cannabidiol. Tetrahedron, 19(12), 2073-2078.

Mechoulam, R., Shani, A., Edery, H., & Grunfeld, Y. (1970). Chemical basis of hashish activity. Science, 169(3945), 611-612.
Mechoulam, R., Parker, L. A., & Gallily, R. (2002). Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. The Journal of Clinical Pharmacology, 42(S1).

Mechoulam, R., Peters, M., Murillo-Rodriguez, E., & Hanuš, L. O. (2007). Cannabidiol–recent advances. Chemistry & biodiversity, 4(8), 1678-1692.

Parker, L. A., Mechoulam, R., & Schlievert, C. (2002). Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis and its synthetic dimethylheptyl homolog suppress nausea in an experimental model with rats. Neuroreport, 13(5), 567-570.

Peace, M. R., Butler, K. E., Wolf, C. E., Poklis, J. L., & Poklis, A. (2016). Evaluation of two commercially available cannabidiol formulations for use in electronic cigarettes. Frontiers in pharmacology, 7.

Rose, J.E., and F.M. Behm. 1994. Inhalation of vapor from black pepper extract reduces smoking withdrawal symptoms. Drug Alcohol Dep 34(3):225-9.

Russo, E. B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. British journal of pharmacology, 163(7), 1344-1364.

Seely, K. A., Lapoint, J., Moran, J. H., & Fattore, L. (2012). Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. Progress in Neuro-psychopharmacology and biological psychiatry, 39(2), 234-243.

Solowij, N., Broyd, S. J., van Hell, H. H., & Hazekamp, A. (2014). A protocol for the delivery of cannabidiol (CBD) and combined CBD andΔ 9-tetrahydrocannabinol (THC) by vaporisation. BMC Pharmacology and Toxicology, 15(1), 58.

Thomas, A., Baillie, G. L., Phillips, A. M., Razdan, R. K., Ross, R. A., & Pertwee, R. G. (2007). Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. British journal of pharmacology, 150(5), 613-623.

Turner, C. E., Elsohly, M. A., & Boeren, E. G. (1980). Constituents of Cannabis sativa L. XVII. A review of the natural constituents. Journal of Natural Products, 43(2), 169-234.

Varlet, V., Concha-Lozano, N., Berthet, A., Plateel, G., Favrat, B., De Cesare, M., ... & Giroud, C. (2016). Drug vaping applied to cannabis: Is “Cannavaping” a therapeutic alternative to marijuana? Scientific reports, 6.

Venance, L., Maldonado, R., & Manzoni, O. (2004). Le système endocannabinoïde central. Médecine / sciences, 20(1), 45-53.

Villanti, A. C., Pearson, J. L., Glasser, A. M., Johnson, A. L., Collins, L. K., Niaura, R. S., & Abrams, D. B. (2016). Frequency of Youth E-Cigarette and Tobacco Use Patterns in the United States : Measurement Precision Is Critical to Inform Public Health. Nicotine & Tobacco Research, ntw388.

Viudez-Martínez, A., García-Gutiérrez, M. S., Navarrón, C. M., Morales-Calero, M. I., Navarrete, F., Torres-Suárez, A. I., & Manzanares, J. (2017). Cannabidiol reduces ethanol consumption, motivation and relapse in mice. Addiction Biology.

Zuardi, A. W., Shirakawa, I., Finkelfarb, E., & Karniol, I. G. (1982). Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by Δ 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology, 76*(3), 245-250.

Zuardi, A. W. (2008). Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Revista brasileira de psiquiatria, 30*(3), 271-280.

GLOSSAIRE

Effet pharmacologique : effet dû à l'absorption d'un principe actif pouvant présenter un intérêt pour soigner ou soulager certains maux et ainsi être utilisé à des fins thérapeutiques.

Effet physiologique : réaction du corps humain suite à la consommation d'une molécule.

Effets secondaires : effets initialement non recherchés. Certains peuvent être bénéfiques, d'autres responsables de troubles incommodants : on parle dans ce cas d'effets indésirables.

Effets psychotropes : effets entrainant une altération voire une perte de maîtrise de ses capacités physiques et/ou psychiques.

Usage thérapeutique : correspond à l'application des effets pharmacologiques engendrés par la consommation d'une molécule en vue de soigner une maladie ou de soulager ses symptômes dans un cadre purement médical.

Biodisponibilité : elle se définit comme le pourcentage de principe actif atteignant le système sanguin sans changer de forme. Par définition, la voie intraveineuse fournit une biodisponibilité de 100 %.

Voie d'administration : type de consommation de la molécule (orale, cutanée, intraveineuse …).

Principe actif : désigne une substance qui possède des propriétés thérapeutiques. On peut la trouver à l'état naturel mais est souvent extraite pour être utilisée dans des médicaments.

Système endocannabinoïde : présent dans le corps humain, ce système influe sur des fonctions essentielles telles que la faim, la douleur, le sommeil, le plaisir … Il se compose d'un ensemble de récepteurs moléculaires dont les plus connus sont CB1 et CB2. Ce système module les effets des cannabinoïdes.

Les endocannabinoïdes : groupe de molécule chimique appartenant à la famille des cannabinoïdes produit par le corps humain.

Les phytocannabinoïdes : groupe de molécule chimique appartenant à la famille des cannabinoïdes produit par la plante de cannabis.

Les cannabinoïdes de synthèse : groupe de molécule chimique appartenant à la famille des cannabinoïdes produit de manière synthétique par l'Homme.

Risque toxicologique : évaluation des effets néfastes d'une molécule pouvant présenter un risque pour l'organisme.