



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Potentiel thérapeutique du cannabidiol dans les soins en
addictologie : état des lieux des connaissances**

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2022 à 14h30
au Pôle Formation
Par Elise TRIPLET

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Abdalla MOSSAD

Monsieur le Docteur Robin RYCKEBUSCH

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Abdalla MOSSAD

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

Liste des abréviations

CBD : Cannabidiol

THC : Tétrahydrocannabinol

SUD : Troubles liés à l'utilisation de substance

AEA : Anandamide

FDA : Food And Drug Administration

UHSA : Unité hospitalière spécialement aménagée

CSAPA : Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie

IMC : Indice de masse corporelle

ATV : Aire tegmentale ventrale

MFB : Medial Forebrain Bundle

NA : Noyau accumbens

CB1 : Récepteur cannabinoïde de type 1

CB2 : Récepteur cannabinoïde de type 2

FAAH : Hydroxylase d'acides gras

Table des matières

Résumé.....	1
Introduction.....	3
1. Les addictions en pratique clinique.....	5
1.1 Illustration clinique d'un patient dépendant à une substance : 1 ^{er} exemple	5
1.2 Illustration clinique d'un patient dépendant à une substance : 2 ^{ème} exemple ..	7
2. Généralités et critères diagnostiques.....	9
2.1 Addiction	9
2.2 Intérêt public de prise en charge	12
2.3 Addictions et modifications cérébrales	14
2.3.1 Stade de frénésie/intoxication	18
2.3.2 Stade de sevrage/effet négatif	22
2.3.3 Stade de préoccupation/anticipation	24
2.3.4 Imagerie	24
3. Etat actuel des connaissances thérapeutiques dans les traitements de sevrage.....	26
3.1 Dépendance au tabac	26
3.2 Dépendance à l'alcool.....	27
3.3 Dépendance au cannabis	28
3.4 Dépendance à la cocaïne	28
3.5 Dépendance aux opiacés.....	29
4. Mode d'action du CBD	29
5. Effets indésirables et toxicité du CBD.....	33
Matériels et Méthodes	36
Résultats	37
1. Utilisation du CBD dans le cadre d'une dépendance à la nicotine.....	38
2. Utilisation du CBD dans le cadre d'une dépendance à l'alcool.....	41

3. Utilisation du CBD dans le cadre d'une dépendance au cannabis.....	44
4. Utilisation du CBD dans le cadre d'une dépendance à la cocaïne	48
5. Utilisation du CBD dans le cadre d'une dépendance à l'héroïne	51
Discussion	54
1. Utilisation du CBD lors d'un sevrage en nicotine	55
2. Utilisation du CBD lors d'un sevrage en alcool	60
3. Utilisation du CBD lors d'un sevrage en cannabis	64
4. Utilisation du CBD lors d'un sevrage en cocaïne.....	67
5. Utilisation du CBD lors d'un sevrage en héroïne	69
6. Limites de l'étude.....	71
Conclusion	73
Références bibliographiques	74

Résumé

Introduction : De nos jours, il existe un intérêt grandissant pour l'utilisation médicale potentielle du cannabidiol (CBD). Des recherches pharmacologiques ont débuté dès les années 1970 et se sont intensifiées avec les découvertes du système endocannabinoïde. Cette substance provenant d'une plante connue sous le nom de marijuana ou cannabis, a déjà vu ses utilisations croître et ce, sous plusieurs formes telles que l'huile ou les capsules de CBD, mais aussi comme ingrédient compris dans plusieurs compléments alimentaires, sirops, thés et crèmes. Les preuves que le CBD aurait une indication thérapeutique proviennent en grande partie d'études précliniques in vitro avec des modèles utilisant les rongeurs. Ces dernières suggèrent que le CBD pourrait être neuroprotecteur, cardioprotecteur et anti-inflammatoire. On ne peut que regretter que peu d'essais cliniques hautement contrôlés ayant pour cible le CBD ont été menés à l'heure actuelle.

Dans le même temps, les traitements médicamenteux disponibles dans le cadre de la prise en charge des troubles liés à l'utilisation de substances (SUD) présentent des limites dans leur efficacité, l'absence de traitements clairement approuvés par les autorités de santé ou des taux de rechute importants. Ces faits entravent les résultats cliniques et la qualité de vie des patients, ce qui met en lumière l'importance de développer de nouveaux agents pharmacologiques. On peut donc légitimement se demander si le CBD pourrait offrir une alternative intéressante dans les prises en charge médicamenteuses en addictologie.

Méthodes : Nous avons utilisé une revue de bibliographies par l'intermédiaire de bases de données de PUBMED en utilisant l'algorithme de mots clés suivants :

« CANNABIDIOL » AND (« ALCOHOL » OR « TOBACCO » OR « COCAINE » OR « CANNABIS » OR « HEROIN »). La période d'investigation n'était pas limitée. Seul les articles écrits en français et en anglais ont été inclus.

Résultats : Quinze articles correspondant avec l'objectif de la revue ont été inclus. Nous retrouvons 3 articles par drogue étudiée. Les effets potentiels du CBD ont été étudié dans le sevrage de cinq substances d'abus différentes. Ces dernières ont été choisi en fonction de leur fréquence de consommation dans la population et des limites en terme de traitements. En effet, les soins en addictologie ont un réel intérêt en terme de santé publique. Les rechutes sont la plupart du temps un passage obligé dans le processus de guérison. Néanmoins, il existe peu de thérapeutiques à l'heure actuelle pour limiter ces dites rechutes. Les études concernant l'intérêt du CBD dans le sevrage des SUD retrouvent notamment une diminution des consommations, une abstinence, une baisse des symptômes de sevrage, un effet anxiolytique et ceci sans que le CBD présente des effets indésirables graves ou un potentiel addictif.

Conclusion : Le CBD présenterait un intérêt dans le sevrage des drogues étudiées. Néanmoins, ces résultats sont à nuancer. En effet, toutes les études ne sont pas concordantes quant aux conclusions retrouvées. De plus, il n'y a malheureusement qu'un faible nombre d'études qui se sont intéressées à ce champ de recherches. Il serait appréciable que d'autres recherches soient effectuées afin de consolider et approfondir ces premières constatations.

Introduction

Au total plus de 120 cannabinoïdes ont été découverts au sein de la plante *Cannabis sativa*. Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) est connu pour être le principal composé psychoactif du cannabis, isolé pour la première fois en 1964 par Gaoni et Mechoulam (1). Le THC est un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes. Les propriétés enivrantes de cette plante sont dose-dépendantes. Il est notamment utilisé à visée récréative par les personnes qui en consomment.

A contrario, le CBD est le deuxième principal cannabinoïde retrouvé dans le cannabis, ce dernier étant dépourvu d'effets psychotomimétiques (c'est-à-dire qu'on ne retrouve ni stimulation psychomotrice ni effet hallucinogène suite à la consommation de CBD). Il a été synthétisé pour la première fois par Roger Adams en 1942 (2) et isolé par Mechoulam et Shvo en 1963 (3). A cette époque commence à émerger un grand intérêt vis-à-vis de ses potentielles activités pharmacologiques.

Au niveau fonctionnel, le CBD agit sur de multiples neurotransmetteurs et récepteurs qui sont responsables de ses nombreux effets sur l'organisme. Les résultats d'études fondamentales et cliniques suggèrent que le CBD pourrait présenter des effets bénéfiques pour la prise en charge de troubles neurologiques tels que l'épilepsie, la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. De plus, il existe un nombre croissant de preuves suggérant que le CBD améliore la cognition et la neurogénèse, présente des effets antipsychotiques, anxiolytiques et antidépresseurs (4).

Le CBD s'est vu attribuer une indication pharmacologique par la FDA en 2018 via l'Epidiolex®, un médicament purifié en administration orale pour le traitement de l'épilepsie réfractaire infantile, et plus précisément pour la prise en charge des syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut (5). De même un traitement sous forme de spray buccal prescrit dans le cadre de la spasticité associée à la sclérose en plaque a également une indication dans certains pays. Il s'agit du Sativex®.

Cliniquement, la toxicomanie peut être définie comme un trouble chronique récurrent, caractérisé par la compulsion à rechercher et à prendre la drogue, la perte de contrôle dans la limitation de la consommation et l'émergence d'un état émotionnel négatif (par exemple : dysphorie, anxiété, irritabilité) lorsque l'accès à la drogue est impossible.

Par ailleurs, les SUD sont un problème de santé publique majeur dans nos sociétés occidentales, caractérisés par des rechutes et des complications psychosociales notables. Les addictions aux substances sont en outre des facteurs de risques de morbidité et de mortalité pour la plupart des pathologies psychiatriques et somatiques (6).

Dans cette revue de la littérature, nous nous intéresserons notamment aux potentiels bénéfiques de l'utilisation du CBD dans la prise en charge des patients consommateurs d'alcool, de cannabis, d'héroïne, de nicotine et de cocaïne.

1. Les addictions en pratique clinique :

1.1.Illustration clinique d'un patient dépendant à une substance : 1^{er} exemple

Mme I.L est une jeune femme de 25 ans hospitalisée en soin libre en juillet 2022 au sein de l'UHSA pour l'apparition de plaintes fonctionnelles d'allure somatiques et un fléchissement thymique concomitant.

Parmi ses antécédents, on retrouve une poly addictions aux substances telles que la nicotine, le cannabis, la cocaïne et l'héroïne. Elle explique avoir déjà réalisée une cure de sevrage de 3 semaines en 2019 qui s'est immédiatement soldée par la reprise des consommations de toxiques malgré la mise en place d'un traitement anxiolytique et d'un traitement de sevrage par METHADONE 120 mg.

Elle est incarcérée depuis quelques semaines au sein de la maison d'arrêt de Sequedin. Elle dit réussir à se fournir en tabac et en cannabis auprès des autres détenues. La patiente note par ailleurs avoir augmenté les consommations de ces deux dernières substances depuis le début de son incarcération sans mettre en lien l'augmentation de ces dites substances avec sa symptomatologie.

Lors de l'examen clinique d'entrée, la patiente se plaint d'emblée de sensations de vertiges, de chaud et de froid, de sueurs, de palpitations et d'insomnie. Elle relate également un mésusage de son traitement par benzodiazépines qui ne calme cependant pas son anxiété ni le fléchissement thymique qui l'accompagne. Ses paramètres hémodynamiques sont sans particularité hormis une légère tachycardie à 110 bpm.

Triplet Elise

Parmi ses prescriptions médicamenteuses on retrouve du SERESTA 50 mg à raison de 4 prises par jour, du ZOPICLONE 7.5 mg au coucher et de la METHADONE en sirop dosée à 85 mg en prise unique à 10h.

Au cours de l'entretien, on remarque une sensation de craving importante vis-à-vis de l'héroïne et de la cocaïne, substances que Mme I.L ne peut plus se procurer du fait de son incarcération. La sensation de manque est telle que la patiente raconte ne penser qu'à consommer et que rien ne la soulage. Des idées suicidaires sont apparues au fil des jours en détention, Mme I.L ne voyant aucune autre issue pour la soulager de ses maux.

Concernant la symptomatologie fonctionnelle, l'examen somatique est rassurant.

Concernant le fléchissement thymique de Mme I.L, on peut se questionner sur sa cause au vu du tableau clinique : ce dernier résulte-t-il d'un choc carcéral suite à cette première incarcération ou plutôt d'un syndrome de manque suite au sevrage brutal de certaines substances auparavant consommées ?

Dans un premier temps et avec l'accord de la patiente, le traitement substitutif aux opiacés a été augmenté jusqu'à atteindre 100 mg/j et un traitement par N-acétyl cystéine pour diminuer les envies de cocaïne et de cannabis lui a été prescrit à raison de 9 sachets par jour à répartir en 3 prises.

Cependant le craving envers la cocaïne est restée identique chez Mme I.L. Elle nous interpelle plusieurs fois lors d'entretiens, en demande d'augmentation de son traitement anxiolytique afin de diminuer son irritabilité et ses pensées obsédantes autour de la recherche de la substance à consommer.

Lors d'une consultation en fin d'hospitalisation, la patiente nous informe que malgré les thérapeutiques, elle pense que l'envie de consommer sera encore bien trop

importante à sa libération. Pour elle, un sevrage est inenvisageable et se résigne à ce que la rechute semble être l'issue la plus probable.

Devant cette poly addiction aux substances, comment peut-on optimiser la prise en charge afin de préserver la motivation, l'engagement dans les soins, l'aide au sevrage et combler le manque des substances addictives chez cette patiente ? Quels sont les mécanismes d'action engagés dans le cycle de la dépendance sur lesquels nous pourrions agir ?

Même si des thérapeutiques ayant fait preuve d'efficacité existent à l'heure actuelle, leurs limites sont bien réelles. L'utilisation du CBD pourrait-elle offrir de nouvelles perspectives ?

1.2 Illustration clinique d'un patient dépendant à une substance : 2^{ème} exemple

Mr A.B est un patient de 48 ans se présentant pour la première fois au CSAPA sur conseil de son médecin traitant en janvier 2022. Il ne présente pas d'antécédant particulier hormis un léger surpoids (IMC à 26 kg/m²).

Il vient d'un milieu social relativement aisé. Le patient est marié, a 2 enfants de 18 ans et 16 ans. Il travaille dans un groupe de la grande distribution en tant que directeur des ressources humaines.

Il explique avoir fait la démarche de venir en consultation pour aborder son addiction à l'alcool. Selon lui, il a toujours été « un bon vivant » et consommait des boissons alcoolisées en société. Le tournant dans ses consommations est arrivé lors de son

changement de poste au travail. Il explique avoir beaucoup de responsabilités et de pression de la part de sa hiérarchie. Mr A.B a alors commencé il y a quelques mois à consommer seul des boissons alcoolisées telles que du vin et de la bière en rentrant le soir après le travail à raison de 4 à 5 unités d'alcool. Depuis 2 mois, ses consommations sont évaluées entre 12 et 15 unités d'alcool, 5 jours sur 7 lorsqu'il rentre du travail. Il s'achète ses boissons alcoolisées quotidiennement à une épicerie située sur le trajet entre son lieu de travail et son domicile. Monsieur AB dit ne pas consommer le week end mais ressent des signes de manque à type de sueurs, tremblement des extrémités, agitation psychomotrice, irritabilité, insomnie, anxiété et tachycardie.

Ce mode de vie commence à avoir des répercussions au niveau de sa vie familiale, professionnelle et de son état de santé général.

Il admet devoir se prendre en charge mais refuse une hospitalisation dans un service d'addictologie. Le patient refuse également les traitements proposés pour l'aider au sevrage car il aimerait réussir à gérer ses consommations plutôt qu'une abstinence totale en alcool. Nous lui proposons par conséquent des rdv en consultations avec un addictologue et une psychologue afin de travailler sa motivation au changement.

Dans ce cas de figure, nous pouvons nous demander si l'utilisation du CBD pourrait aider Mr A.B a mieux gérer son stress professionnel afin de ne plus utiliser les consommations d'alcool à visée anxiolytique mais plutôt dans un cadre festif et social comme il le faisait auparavant. Comment pourrait-on améliorer la prise en charge de ce patient, désirant reprendre des consommations modérées sans abstinence totale ?

2.Généralités et critères diagnostiques

2.1 Addiction :

Il y a vingt ans, Alan Leshner, l'ancien directeur de l'Institut national sur l'abus des drogues, proclamait que « la dépendance est une maladie du cerveau et elle compte ». Cette déclaration a permis une prise des consciences et de donner un regain d'intérêt à la recherche dans le domaine de la toxicomanie.

Il existe plusieurs types de substances d'abus et plusieurs modes de consommation que l'on peut classer de la manière suivante :

- usage simple : consommation de substance n'entraînant pas de dommages à court terme. Il n'est pas considéré comme pathologique. Toutefois, il n'est pas exempt de complications à moyen ou long terme ;
- usage nocif : consommation épisodique ou intermittente responsable de dommages à la santé physique ou mentale du consommateur (cancer, dépression, accident...), ou à autrui (violence...);
- dépendance : consommation répétée ou continue pour laquelle le patient est soumis à une forte volonté interne de consommer. Malgré les dommages ou les conséquences négatives de cette consommation, le sujet présente une capacité réduite à la contrôler. Les activités sociales sont délaissées. Des sensations intenses d'envie de consommer peuvent survenir. Enfin, des symptômes de sevrage peuvent apparaître après l'arrêt ou une réduction de la consommation de la substance.

D'après le DSM 5, l'addiction à une substance est un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période connue de douze mois :

1/ La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu

2/ Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de cette substance

3/ Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, utiliser la substance ou récupérer de ses effets

4/ Il existe un craving ou une envie intense de consommer la substance

5/ L'utilisation répétée de la substance conduit à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison

6/ Il existe une utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance

7/ Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance

8/ Il existe une utilisation répétée de la substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux

9/ L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance

10/ Il existe une tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :

Triplet Elise

- besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré

- effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance

11/ Il existe un sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- syndrome de sevrage caractérisé à la substance

- la substance (ou une substance proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Le score total qui permet de coter la gravité de l'addiction est obtenu par la somme des points aux différents items (coter 1 point par item si la réponse est positive) :

Score < 2 : Absence d'addiction

Score de 2 à 3 : Addiction légère

Score de 4 à 5 : Addiction modérée

Score \geq 6 : Addiction sévère

De plus, les drogues d'abus peuvent être classées en plusieurs catégories selon leurs effets sur le sujet :

- stupéfiants (opiacés)

- cannabinoïdes (cannabis)

- dépresseurs (alcool)

- stimulants (nicotine, cocaïne, amphétamines)

- hallucinogènes (ecstasy, champignons, LSD)

- inhalants (oxyde nitreux)

2.2 Intérêt public de prise en charge :

Les substances d'abus ont un véritable intérêt de prise en charge en addictologie, qu'il s'agisse de prévenir les dommages sanitaires pour l'individu en particulier et la société ou de lutter contre les trafics associés. Les campagnes de communication et de prévention se multiplient au sein des états.

Différents moyens existent pour faire le point sur sa consommation de substances, ou obtenir des conseils pour la comprendre, la réduire ou la stopper.

En France, il existe des numéros d'appel ayant pour but d'aider les personnes souffrant d'addictions tels que Alcool Info Service, Tabac Info Service, Drogues Info Service ou encore Addict'aide.

Des structures spécialisées dans la prise en charge des patients toxicomanes ont également vues le jour, en témoigne la création des CSAPA en 2002 en France (loi n°2002-2 rénovant l'action sociale et médico-sociale). Leurs missions sont définies par l'article L. 3411-6 du code de la Santé Publique : « les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie assurent obligatoirement des missions d'accompagnement médico-psycho-social, de soins, de réduction des risques et des dommages et de prévention individuelle et collective ». La prise en charge dans ses structures spécialisées est gratuite et anonyme. Les consultations jeunes consommateurs s'adressant aux jeunes adultes de moins de 25 ans sont également rattachées aux CSAPA.

Données issues de l'OFDT (7,8) : tableau ci-dessous

	Cannabis	Alcool	Tabac	Cocaïne	Héroïne
Légalisation (personne majeure)	Selon les pays	Oui	Oui	Non	Non
Prix	10€/g	Selon l'alcool, stable	10€/paquet	60-70€/g	30€/g
Effet recherché	Bien-être, Somnolence Anxiolytique	Euphorie Désinhibition	Anxiolyse Coupe faim	Action sur système dopamine, sérotonine et adrénaline.	Détente Euphorie
Voie utilisée	Voie orale Inhalation	Voie orale	Inhalation Chiquer	Voie nasale Voie IV	Voie nasale Voie IV
Dommmages pour la personne utilisatrice	Diminution de la mémoire Troubles de l'attention Hausse du temps de réaction, Difficulté à effectuer des tâches Troubles de la coordination motrice Potentialise les effets de l'alcool. Désintérêt pour les activités habituelles Fatigue physique et intellectuelle Humeur dépressive Aggravation de troubles psychiatriques	Cancers Neuropathies périphériques Troubles cognitifs Dépression Syndrome d'alcoolisation foétale Coma éthylique	Cancers HTA IDM Maux de tête Vertige Diminution de la résistance à l'effort physique BPCO	Euphorie, angoisse, paranoïa AVC Convulsion Lésions cloison nasale Infections bactérienne et virale	Somnolence Diminution fréquence respiratoire Vertiges Nausées Vomissements Constipation IST Dépression respiratoire
Signes de sevrage physiques	oui	oui	non	non	oui
Signes de sevrage psychique	oui	oui	oui	oui	oui
Recours aux soins	20% de la file active au CSAPA	46% de la file active au CSAPA	10% de la file active au CSAPA	5% de la file active au CSAPA	15% de la file active au CSAPA

2.3 Addictions et modifications cérébrales

La découverte du circuit de la récompense est tout d'abord une découverte fortuite réalisée par Olds et Milner : « Une des découvertes les plus surprenantes réalisées sur le cerveau, dans les années 1950, est celle de l'existence d'un système hédonique dont les centres du plaisir sont répartis en différents endroits du système limbique » L'expérience qui a permis cette découverte consiste à stimuler une zone cérébrale, en l'occurrence, les chercheurs ont implanté des électrodes dans l'aire septale du cerveau d'un rat. En appuyant sur un levier, le rat peut stimuler lui-même cette région de son cerveau, à l'origine de la sensation de plaisir (autostimulation intracrânienne). Une fois que le rat découvre comment s'administrer cette sensation de plaisir, il va s'auto stimuler de façon frénétique, ne prenant même plus le temps de s'alimenter. La stimulation directe de ce circuit cérébral de la récompense est tellement puissante que l'animal en oublie ses besoins primaires. Ce modèle est comparable à ce qu'il se passe avec la prise de substances addictives.

Ainsi, plusieurs modèles animaux de dépendance permettent de comprendre davantage la neurobiologie de la toxicomanie et ont été utilisés dans ce but comme l'autostimulation intracrânienne, la préférence de lieu conditionné, la sensibilisation comportementale et les paradigmes d'auto administration (13).

La préférence de lieu conditionné consiste à conditionner l'animal à associer un stimulus avec un environnement donné. Pour cela, l'expérimentateur utilise deux compartiments, l'un neutre et l'autre avec la drogue. A la suite de l'apprentissage, l'animal montre une préférence en passant davantage de temps dans le compartiment

possédant la drogue d'abus, créant ainsi une dépendance.

La sensibilisation comportementale quant à elle, représente un modèle par lequel la stimulation répétée des récepteurs cérébraux d'un neurotransmetteur provoque une augmentation progressive de la réponse comportementale.

La plupart des personnes devenues dépendantes à un produit ont débuté la consommation d'une substance en raison de ses propriétés hédonistes. Initialement, une substance procure à la personne qui la consomme un effet agréable, pourvoyeur à plus ou moins court terme de dépendance. Cet effet agréable est une récompense pour le cerveau et fait intervenir de multiples circuits neuronaux. L'individu va alors chercher à retrouver de façon effrénée cet effet de récompense (situation de renforcement positif) (9).

De nombreuses drogues produisent cependant un effet de tolérance au fur et à mesure de sa consommation. Cela se traduit par une augmentation des doses consommées pour obtenir le même résultat de récompense pour le sujet (augmentation de dose pour un effet de plaisir identique). On peut parler de renforcement négatif pour qualifier l'obligation pour le toxicomane de consommer afin d'éviter les conséquences néfastes du sevrage de la drogue (10).

Ces effets de renforcement positif et négatif peuvent expliquer partiellement l'installation de la toxicomanie et les compulsions qui lui sont associées (initiation et maintien du comportement addictif) mais sont incapables de donner une explication quant au phénomène de rechute, période où le consommateur ne ressent plus de symptômes de sevrage physiques suite à une période d'abstinence plus ou moins longue.

Une explication possible du phénomène de rechute pourrait provenir de

l'environnement du sujet. En effet, on sait que l'environnement du consommateur a une importance majeure dans la susceptibilité à devenir addict à une substance (pression des pairs, mimétisme, intégration dans un groupe, exposition à des facteurs de stress).

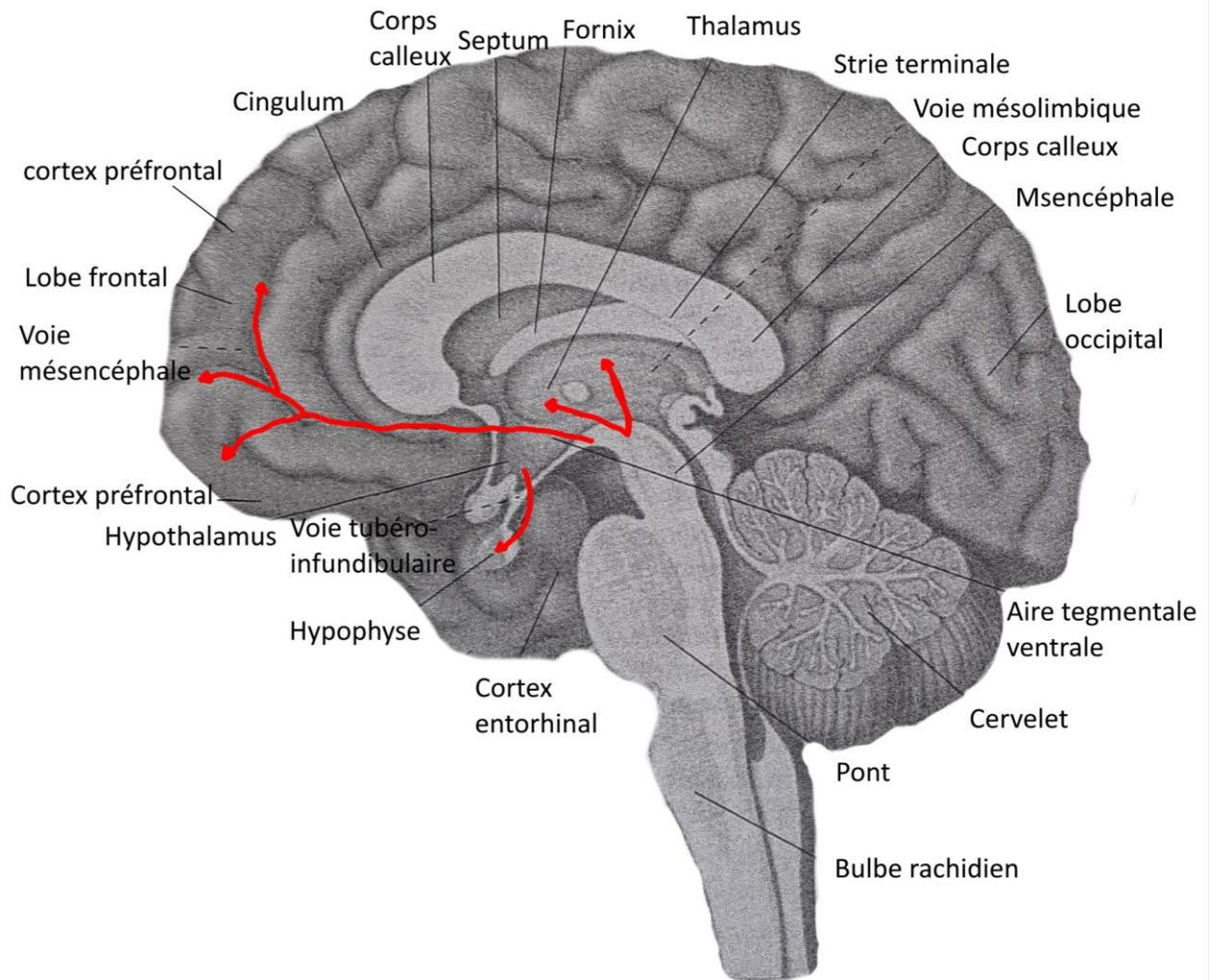
De nombreuses études ont démontré des changements neurochimiques et fonctionnels chez les personnes consommatrices de substances. L'American Psychiatric Association décrit la dépendance aux substances comme « un ensemble de symptômes impliquant principalement l'incapacité de réduire ou de contrôler la consommation de drogues » (11).

La dépendance peut donc être intégrée dans un cycle récurrent en trois étapes qui s'aggrave avec le temps et démontre la perte de contrôle dans les consommations (12) :

- stade de frénésie / intoxication : lorsque la drogue produit des expériences enrichissantes positives pour le consommateur.
- stade de sevrage / affect négatif : lorsque le consommateur éprouve des signes de sevrage physiques et/ou psychologiques aigus.
- stade de préoccupation / anticipation (envie) : lorsque le patient éprouve des fringales à reconsommer la substance d'abus et est à risque de recherche de drogues après l'abstinence.

Les changements neuroadaptatifs engagés dans le circuit de la dépendance comprennent divers systèmes intriqués et notamment : le système dopaminergique mésolimbique, le striatum ventral, les circuits striatum ventral, striatum dorsal et

thalamus, le cortex frontal et l'amygdale étendue.



Des études ont suggéré que l'utilisation continue d'une substance d'abus modifie les systèmes de récompense cérébrale, ce qui pousserait l'utilisateur à la consommer de manière compulsive (14).

Les renforçateurs appétitifs naturels de la récompense (nourriture, sexe, boissons) voient ainsi leur effet positif diminuer au profit de la drogue d'abus (15). La libération de dopamine induite par ces renforçateurs naturels n'est pas aussi robuste et

contrairement aux substances addictives subit une accoutumance.

Le noyau accumbens et le pallidum ventral semblent être davantage impliqués dans les effets de renforcement des drogues d'abus (16) alors que l'amygdale et l'hippocampe jouent un rôle important dans l'apprentissage conditionné.

2.3.1 Stade de frénésie/intoxication

C'est le stade pendant lequel le consommateur débute une prise de substance, ressent du plaisir à travers cette consommation (renforcement positif) et peut potentiellement entrer dans le cycle de la dépendance.

La réponse accrue à un stimulus après une exposition répétée à ce stimulus est appelée sensibilisation. La sensibilisation comportementale concernant les drogues d'abus se caractérise par la réponse stimulante motrice augmentée qui se produit suite à une exposition répétée et intermittente à la substance en question ou à un stimulus qui fait penser à la substance. Plusieurs facteurs rentrent en jeu concernant la sensibilisation comportementale : la drogue en elle-même (risque plus important de développer une dépendance pour la nicotine, l'héroïne, la cocaïne et l'alcool), la dose, l'intervalle entre deux prises, le sexe, l'âge, la génétique, l'environnement du sujet.... L'initiation précoce et le sexe masculin constituent des facteurs de vulnérabilités spécifiques. Tout comme les individus anxieux, introverti, ayant tendance à la dépression ou avides de sensations extrêmes ont un risque accru de dépendance. Pendant cette période de sensibilisation, on observe une augmentation de la transmission dopaminergique au sein du système mésocorticolimbique. On retrouve ainsi une diminution de la sensibilité des CB2 (récepteur cannabinoïde de type 2) et

une augmentation de la sensibilité des CB1 (récepteur cannabinoïde de type 1) au niveau du NA (noyau accumbens). De même, les neurones dopaminergiques de l'ATV (aire tegmentale ventrale) augmentent l'expression des récepteurs AMPA (rôle d'ouverture des canaux ioniques) permettant une meilleure perméabilité des ions calciques et de ce fait, une meilleure sensibilité au glutamate (neurotransmetteur excitateur du système nerveux).

Les effets de renforcement positif des drogues d'abus sont ainsi attribués à un système de récompense, étudié par Olds et Milner en 1954 (17). Ces derniers ont mis en évidence l'implication du faisceau médian du cerveau antérieur qui relie l'aire tegmentale ventrale au noyau accumbens. Il a été mis en évidence que ce sont les neurones dopaminergiques du NA qui sont impliqués dans le renforcement positif.

Les substances d'abus consommées de manière aigüe diminuent les seuils de récompense cérébrale. A contrario, ces dernières administrées de façon chronique augmentent les seuils de récompense pendant la période de latence entre deux prises, ce qui explique les augmentations de posologie pour que l'utilisateur ressente subjectivement le même effet (18).

Les études neurochimiques ont permis de montrer une augmentation importante et rapide des taux de dopamine lors de la prise de toxiques. Cette libération de dopamine davantage prolongée par rapport aux stimuli naturels entraîne ainsi les changements dans la plasticité synaptique et dans le système dopaminergique.

Ces augmentations de dopamine sont directement corrélées avec des effets de renforcement positif chez le consommateur comme vu précédemment. Ce phénomène, peut être défini lorsqu'un stimulus auparavant neutre renforce les

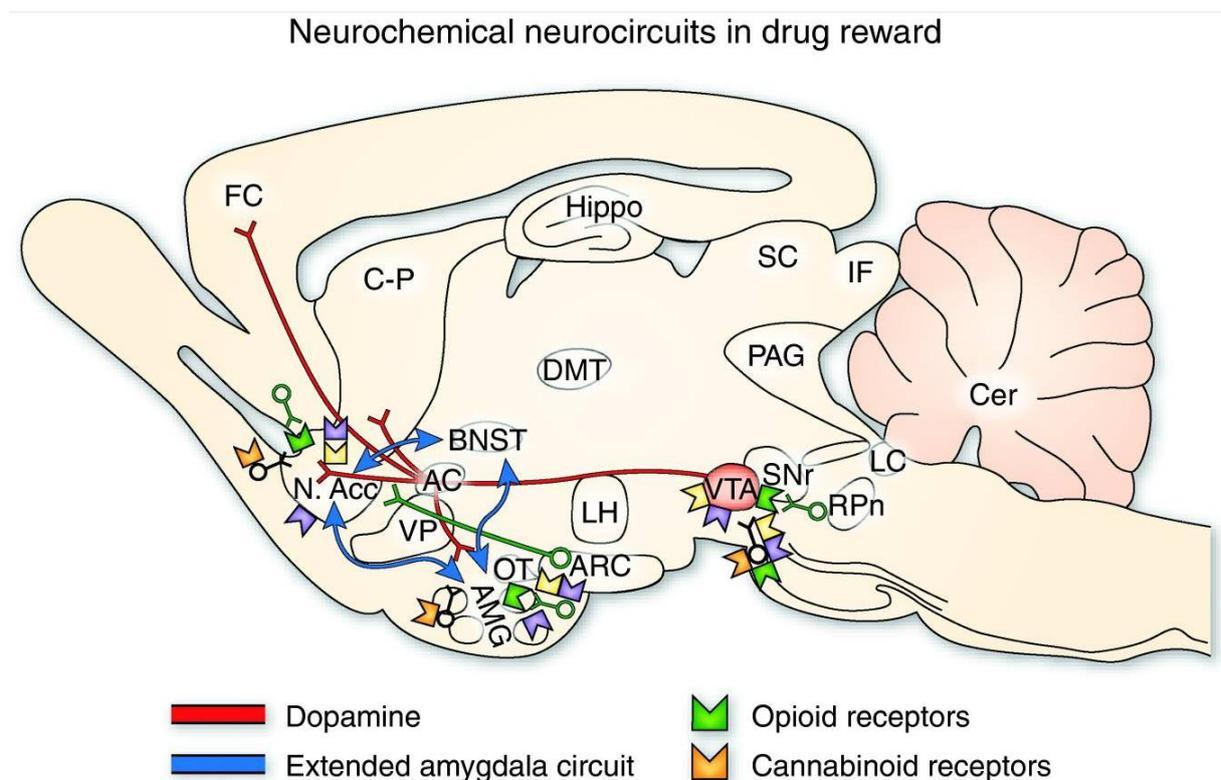
comportements par son association avec un renforçateur primaire et devient un renforçateur à part entière. Ces effets de renforcement semblent associés à l'ampleur mais aussi à la brusque augmentation du taux de dopamine.

Plusieurs neurotransmetteurs sont responsables dans la médiation de la récompense cérébrale au niveau du faisceau médian du cerveau antérieur : la noradrénaline (19), la dopamine (20, 21) mais également d'autres systèmes non antidopaminergiques (22). Il existe des variabilités en fonction du type de drogues.

Outre l'implication du faisceau médian du cerveau antérieur, le système dopaminergique mésolimbique (23, 24, 25), le noyau accumbens (26, 27, 28) et le noyau central de l'amygdale (29, 30) ont également une fonction clé dans les actions de renforcement des drogues d'abus.

Le striatum dorsal quant à lui semble être acteur lors de la recherche compulsive de drogues sans avoir un rôle majeur dans les effets aigus de renforcement causés par la substance consommée (31).

Koob et Nestler ont proposé en 1997 un circuit neurobiologique synthétique du circuit de la récompense (illustration ci-dessous) (32) :



- AC : commissure antérieure;
- AMG : amygdale;
- ARC : noyau arqué;
- BNST : noyau du lit de la strie terminale;
- Cer : cerebellum;
- C-P : putamen;
- DMT : thalamus dorsomedial;
- FC : cortex frontal;
- Hippo : hippocampus;
- IF : colliculus inférieur;
- LC : locus coeruleus;
- LH : hypothalamus latéral;
- N Acc : noyau accumbens;
- OT : tractus olfactif;
- PAG : substance grise périaqueducale;
- RPn : noyau pontique réticulaire;
- SC : colliculus supérieur;
- SNr : substance noire de la pars reticulata;
- VP : pallidum ventral;
- VTA : aire tegmentale ventrale

Ce circuit de la récompense a donc pour éléments essentiels les neurones dopaminergiques de l'ATV et le MFB (ce dernier étant un faisceau de fibres reliant l'ATV au NA). Les neurones dopaminergiques de l'ATV émettent ainsi de brèves bouffées de potentiels d'action suite à un stimulus qui sera alors associé à la récompense. Cette décharge de potentiels d'action va permettre la libération de dopamine au niveau des terminaisons nerveuses.

2.3.2 Stade de sevrage/effet négatif

Le stade de sevrage se compose d'éléments motivationnels clés, tels que l'irritabilité chronique, la douleur émotionnelle, le malaise, la dysphorie, l'alexithymie, les états de stress et la perte de motivation pour des récompenses naturelles. Au cours du sevrage, une augmentation du stress et des réponses anxiogènes se produisent et contribuent grandement à la difficulté pour le consommateur de substances addictives à maintenir de façon durable une abstinence.

Pour toutes les principales drogues d'abus, cette étape est caractérisée chez les animaux de laboratoire par des élévations des seuils de récompense pendant le sevrage.

C'est l'amygdale étendue comprenant le noyau central de l'amygdale, le noyau du lit de la stria terminalis et le noyau accumbens qui est à l'origine de la production des états émotionnels négatifs, ayant lieu lors de la période de sevrage.

L'amygdale étendue reçoit des signaux en provenance des structures limbiques telles que l'amygdale baso latérale et l'hippocampe. Elle envoie à son tour des signaux à la partie médiale du pallidum ventral et à l'hypothalamus latéral (33).

Au fur et à mesure de l'exposition chronique aux substances d'abus, des remaniements se réalisent à l'intérieur de ce système de récompense. Les neurotransmetteurs impliqués dans les effets de renforcement aigus voient leur fonctionnement diminuer. Le système dopaminergique étant moins efficace dans les phases de sevrage, ceci a pour conséquence une diminution de la motivation pour les stimuli non liés à la drogue d'abus (c'est-à-dire pour les renforçateurs naturels) et à une sensibilité accrue pour la substance (34).

En pratique clinique, la diminution de la fonction dopaminergique se manifeste lors du sevrage d'un psychostimulant par des symptômes tels que : asthénie, fléchissement thymique, ralentissement psychomoteur chez l'homme. Chez les animaux, on retrouve une diminution de la motivation à travailler malgré les récompenses suite au travail effectué (35) ainsi qu'une diminution de l'activité locomotrice (36).

Lors de cette période de sevrage, il existe bel et bien une neuroadaptation entre les systèmes notamment ceux impliqués dans la modulation du stress via la libération de plusieurs hormones : la corticotropine, la noradrénaline, la substance P, la vasopressine, le neuropeptide Y, les endocannabinoïdes et la nociceptine. Ceci peut expliquer l'état anxieux des consommateurs de drogues d'abus lorsqu'ils se retrouvent en phase de sevrage (37). Ce processus est la résultante de l'augmentation de la transmission excitatrice au niveau de l'ATV et de la diminution de la neurogénèse hippocampique (responsable de troubles cognitifs) induite par un stress. Les neurotransmetteurs impliqués dans le stress sont le facteur de libération de la corticotrophine (CRH), la corticotrophine (ACTH) et le cortisol.

2.3.3 Stade de préoccupation/anticipation

Ce stade est caractérisé par le recrutement du cortex préfrontal médian, du noyau accumbens et du circuit pallidum ventral avec le glutamate comme neurotransmetteur (38). Plus précisément, on retrouve l'implication de la voie glutamatergique reliant le cortex préfrontal au noyau accumbens, la voie dopaminergique entre l'aire tegmentale ventrale et le cortex préfrontal médian, et enfin la voie de l'acide gamma aminobutyrique (GABA) entre le noyau accumbens et le pallidum ventral (39).

De plus, on retrouve une réduction globale de la sensibilité des circuits de récompense chez les personnes toxicomanes aux renforçateurs naturels (nourriture, sexe...), mais peut-être aussi aux drogues autres que celle à laquelle ils sont dépendants.

Les personnes dépendantes restent vulnérables au stress et à d'autres stimuli induisant l'envie de consommer la drogue même après une longue période d'abstinence (40). C'est un phénomène qu'on appelle « craving ».

Enfin, on sait que l'envie de consommer prédit de manière plutôt fiable la rechute chez les personnes toxicomanes (41). Traiter ce « craving » pourrait donc aider à prévenir les rechutes et de même, réduire l'anxiété et la détresse du patient au niveau émotionnel, cognitif et physiologique.

2.3.4 Imagerie

Le dispositif expérimental qui nous a permis de comprendre davantage les mécanismes intervenant dans le système de récompense se repose sur le principe de la cage de Skinner qui se matérialise par le procédé suivant : des rats ont appris à appuyer sur un levier pour obtenir de la nourriture. Une fois l'apprentissage réalisé, la

nourriture est remplacée par une impulsion électrique acheminée vers certaines zones spécifiques du cerveau. Si la région fait partie intégrante du circuit de la récompense, le rat va alors appuyer plus souvent sur le levier en question pour stimuler cette région cérébrale responsable du plaisir ressenti.

Les technologies d'imagerie telles que la tomographie par émission de positons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) sont deux méthodes qui étudient davantage les changements neurochimiques qui ont lieu lors d'une prise de substance d'abus.

La TEP se base sur l'utilisation de traceurs marqués avec des isotopes émetteurs de positons à courte durée de vie (carbone 11, oxygène 15, azote 13 et fluor 18). Ce procédé permet donc de mesurer la quantité de composés marqués, ces derniers pouvant se lier de façon sélective à des transporteurs, des enzymes ou des récepteurs. L'IRMf quant à elle, est une technologie basée sur la résonance magnétique. Elle consiste à analyser le signal BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) qui traduit l'augmentation d'afflux en oxygène dans les régions cérébrales activées.

On a pu remarquer suite à des études d'imagerie que la pharmacocinétique des drogues prises influencent leur potentiel de dépendance. Pour illustrer ces dires, une étude a comparé la pharmacocinétique cérébrale de la cocaïne et de la méthamphétamine. Les deux substances atteignent le cerveau très rapidement mais la cocaïne disparaît beaucoup plus rapidement expliquant les prises plus rapprochées du consommateur pour retrouver l'effet recherché (42).

Des travaux de recherche sur l'imagerie fonctionnelle ont ainsi pu mettre en évidence

que pendant la prise de substances addictives, les régions frontales du cortex cérébral s'activent et plus précisément les circuits de la récompense avec le noyau accumbens, la zone en rapport avec la motivation du sujet située au niveau du cortex orbitofrontal, la mémoire avec l'amygdale et l'hippocampe et enfin la région en rapport avec le contrôle cognitif, au niveau du cortex préfrontal et du gyrus cingulaire. (43).

En dehors de la prise de la substance d'abus, on retrouve une diminution de l'activité basale au niveau des régions préfrontales, cingulaires antérieures et orbito frontales (zones impliquées dans les fonctions exécutives, la mémoire de travail, l'attention et l'inhibition comportementale).

3. Etat actuel des connaissances thérapeutiques dans les traitements de sevrage

3.1 Dépendance au tabac

Les premiers essais cliniques effectués dans les années 1970 ont montré une efficacité significative de la gomme à la nicotine pour maintenir l'abstinence tabagique (44, 45). En 1982, un essai clinique randomisé en double aveugle contrôlé par placebo a prouvé significativement que l'abstinence tabagique était de 47% dans la population traitée par les gommes de nicotine. Ce résultat se trouve significativement plus élevé par rapport au bras de population qui avait été traité par placebo et n'obtenait qu'un taux de réussite de 21% seulement (46).

Ces essais ont conduit à l'approbation de la gomme de nicotine par la FDA en 1984.

D'autres thérapeutiques se sont révélées efficaces dans le sevrage tabagique et notamment les pastilles à la nicotine, les inhalateurs et les timbres.

De plus, d'autres essais cliniques se sont intéressés davantage aux mécanismes neurobiologiques afin de trouver des traitements efficaces. Des essais cliniques en double aveugle contrôlés par placebo ont pu mettre en évidence une efficacité du bupropion, un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline (47). Il a été approuvé pour le traitement de la dépendance à la nicotine en 1997 et est commercialisé sous le nom de Zyban®.

La varéclide, un agoniste partiel $\alpha 4\beta 2$ nAChR (récepteurs nicotiques de l'acétylcholine) a montré de la même façon une efficacité supérieure au placebo dans le taux d'abstinence tabagique (44% d'abstinence vs 18% d'abstinence dans le cas du placebo) (48). La FDA a autorisé son autorisation de mise sur le marché en 2006 en tant que médicament de sevrage tabagique.

3.2 Dépendance à l'alcool

Dans les années 1970, la naltrexone, un antagoniste des récepteurs opioïdes a été testé dans un essai clinique en double aveugle contrôlé par placebo afin de connaître l'efficacité potentielle de ce traitement dans la prévention du risque de rechute alcoolique. Les auteurs sont arrivés à la conclusion que la naltrexone réduisait le taux de rechute d'environ 50% par rapport au bras témoin ayant reçu le placebo (49). Ce traitement est commercialisé depuis 1995 sous les noms commerciaux de Revia® et Depade®. En 2006, le Vivitrol, de la naltrexone à libération prolongée a été approuvé par la FDA.

Le disulfirame est également utilisé dans le traitement de l'alcoolisme. Il agit comme bloqueur de l'aldéhyde déshydrogénase, ce qui conduit à l'accumulation de cette enzyme après ingestion d'alcool et l'arrivée de symptômes aversifs envers l'alcool, dissuadant le patient de consommer.

L'acamprosate, un dérivé de l'homotaurine (agoniste des récepteurs GABA) a été testé pour la première fois dans les années 1980 dans un essai contrôlé en double aveugle et s'est montré significativement efficace pour prévenir le risque de rechute comparativement au placebo (50). Il a été approuvé par la FDA en 2004.

3.3 Dépendance au cannabis

A ce jour, il n'existe pas de thérapeutique particulièrement efficace dans l'aide au sevrage cannabique.

3.4 Dépendance à la cocaïne

Il n'existe à l'heure actuelle pas de pharmacothérapie efficace pour la dépendance aux psychostimulants comme la cocaïne.

Néanmoins, la N-acétylcystéine, utilisée initialement en tant que mucolytique, pourrait atténuer la consommation et l'envie de cocaïne chez certains patients (51) en normalisant les taux de glutamate au sein du noyau accumbens. Cependant ce traitement montre des limites dans son efficacité.

3.5 Dépendance aux opiacés

La méthadone, un agoniste des récepteurs opioïdes est considérée comme le premier traitement de sevrage ayant fait ses preuves. Développée à l'origine par Hoechst dans les années 1930 comme analgésique, il faut attendre les années 1960 pour véritablement prouver son indication dans le sevrage de l'héroïne (52). Malgré son niveau de preuve évident, le risque de mésusage et de surdosage ainsi que les modalités de distribution restreinte en sont des facteurs limitants non négligeables.

La buprénorphine, un agoniste partiel μ des récepteurs opioïdes est préférée à la méthadone en première intention devant le faible taux de décès associé à un surdosage (53).

4. Mode d'action du CBD

Moins connu et analysé que le THC, le CBD est pourtant le deuxième composant de l'extrait de cannabis. Il possède d'après les chercheurs qui l'ont étudié, des propriétés anxiolytiques, antipsychotiques, antidépressives et neuroprotectrices (54-57).

Ce dernier est métabolisé dans le foie et les intestins par des isoformes du cytochrome P450. C'est un composé très lipophile, se liant donc aux acides gras. Sa biodisponibilité dans l'organisme est dépendante de sa voie d'administration : inférieure à 20% dans le cas de CBD consommé par voie orale (58), entre 12 et 35% dans le cas de CBD pris par voie sublinguale (59) et de 34 à 46% si le CBD est inhalé (60)

A ce jour, plus de 65 cibles moléculaires ont été identifiées pour le CBD.

Le système endocannabinoïde est un vaste système qui participe notamment au développement neuronal, à la fonction cardiovasculaire, l'inflammation, l'immunité, la régulation de l'appétit, le métabolisme, la digestion, le développement et la densité osseuse, la plasticité synaptique, la perception des informations sensorielles, la reproduction, le comportement psychomoteur, la mémoire, les cycles de veille/sommeil, la régulation du stress et de l'état émotionnel et l'homéostasie énergétique.

L'anandamide et le 2 Arachidonyl glycérol (2-AG), les deux endocannabinoïdes les plus connus à ce jour, sont produits massivement après une augmentation de calcium intracellulaire dans les tissus de l'organisme et en particulier au sein du système nerveux central où ils vont moduler l'expression des neurotransmetteurs.

Contrairement au THC qui a une forte affinité avec le CB1 (agoniste partiel, responsable des effets gratifiants ressentis par le consommateur de THC), le CBD a une faible activité pour les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. Bien que le CBD n'ait pas d'efficacité intrinsèque sur les récepteurs CB1, il agit comme un antagoniste non compétitif et exerce une modulation allostérique négative sur ces récepteurs. Au niveau des récepteurs CB2, le CBD agit ainsi comme un agoniste partiel (61, 62).

Le récepteur cannabinoïde CB1 est situé principalement au niveau du système nerveux central et périphérique alors que le CB2 se trouve au niveau des cellules immunitaires et dans le tractus gastro intestinal. Cependant, on peut tout de même trouver ce récepteur au niveau des neurones dopaminergiques de la région tegmentale ventrale du mésencéphale, ce dernier agissant alors sur le comportement de renforcement des drogues (63).

Le CBD a également une action inhibitrice sur l'absorption de l'anandamide (AEA) et

sur l'enzyme permettant de métaboliser l'anandamide (amide hydroxylase d'acide gras appelée plus communément FAAH). Cette action a pour résultat d'augmenter la concentration en anandamide (neurotransmetteur cannabinoïde endogène) (64). L'AEA est le premier endocannabinoïde identifié. Il possède une affinité plus importante pour CB1 comparativement au CB2.

Par conséquent le CBD serait ainsi un inhibiteur du système endocannabinoïde.

Le CBD agit également sur plusieurs neurotransmetteurs. Il a des propriétés d'agoniste sur les récepteurs 5HT1A, agissant comme un modulateur allostérique des récepteurs 5-HT, responsable de ses effets anxiolytiques (65, 66).

Le CBD induit également une inhibition non compétitive des récepteurs α 7-nicotiniques, une modulation allostérique des récepteurs mu- et delta-opioïdes et un agonisme partiel des récepteurs D2 de la dopamine (67).

Et pour finir, le CBD est un agoniste au potentiel récepteur transitoire A1 (TRPA1), TRPV1 et TRPV2 et active les récepteurs de la glycine. Le CBD est également un antagoniste fonctionnel du récepteur couplé aux protéines G (GPR) 55 et un agoniste inverse pour GPR3, GPR6 et GPR12.

Quelques actions pharmacologiques du cannabidiol (68) :

Exemples d'actions induites par le CBD à <1 μ m	
Le récepteur orphelin, GPR55 (B)	Pertwee (2007), Ryberg et al. (2007)
Migration évoquée des neutrophiles humains (-)	McHugh et Ross (2005)
Migration cellulaire microgliale basale (+)	Walter et coll. (2003)

Migration cellulaire microgliale évoquée (-)	Walter et coll. (2003)
Libération induite par le mitogène d'γ d'interféron (+)	Fernandes, M et al (2022)
Effets induits par l'OC ₁ /CB ₂ agonistes des récepteurs (-)	Pertwee R. G. (2008)
Absorption de l'adénosine par les microglies et macrophages cultivés (-)	Carrier et coll. (2006)
Activation du récepteur CBD anormal putatif (±)	Arzimanoglou A, et al (2020)
Activité enzymatique du cytochrome P450 (-)	Zendulka O, et al (2016)
Fluidité membranaire (+)	Ghovanloo MR et al (2018)
Exemples d'actions induites par le CBD à 1–10 μm	
Récepteur TRPV1 (A)	Bisogno et coll. (2001)
Activation de α ₁ -récepteurs adrénergiques et récepteurs μ-opioïdes (-)	Pertwee et coll. (2002)
Absorption cellulaire de l'anandamide (-)	Rakhshan et coll. (2000)
Absorption cellulaire du palmitoylethanolamide (-)	Couch DG, et al. (2019)
CA ²⁺ libération des réserves intracellulaires dans les neurones de l'hippocampe et la glie du rat (+)	Drysdale et coll. (2006)
Libération de certaines cytokines (±)	Li, L., Feng, J. (2022)
Prolifération des cellules cancéreuses (-)	Pellati F, et al. (2018)
Prolifération des kératinocytes humains (-)	Wilkinson et Williamson (2007)
Signes de neuroprotection (+)	Campos AC, et al. (2016)

Stress oxydatif (-)	Pereira SR, et al. (2021)
Mg ²⁺ -Activité ATPase (-)	Wilson JT, et al. (2018)
Biosynthèse de la mélatonine induite par la noradrénaline (-)	Koch et coll. (2006)
Activité de la lipoxigénase (-)	Massi P, et al. (2008)
Phospholipase A ₂ activité (+)	White HL, et al. (1980)
Exemples d'actions induites par le CBD à >10 µm	
Absorption cellulaire et métabolisme de l'anandamide (-)	Bisogno et coll. (2001)
Modulation allostérique des récepteurs µ et δ-opioïdes (-)	Kathmann et coll. (2006)
5-HT _{1A} récepteur (A)	Russo et coll. (2005)

Abréviations : CBD : cannabidiol ; 5-HT : 5-hydroxytryptamine; TRPV1 : récepteur transitoire potentiel vanilloïde récepteur 1;

A : l'activation

B : antagonisme

(+) : augmentation induite

(-) : diminution induite.

5. Effets indésirables et toxicité du CBD

Il a été démontré que le CBD présente peu de risques d'être une substance d'abus (69). Cependant il est important de déterminer si le CBD est sans danger pour chaque personne en fonction de son âge, de son sexe, des médicaments déjà prescrits et des pathologies sous-jacentes (interactions médicamenteuses).

Dans les modèles animaux, les effets secondaires les plus fréquents comprenaient la toxicité pour le développement et la mortalité embryo-fœtale, l'inhibition et la neurotoxicité du système nerveux central, les lésions hépato-cellulaires, la réduction de la spermatogénèse, les altérations du poids des organes, les altérations du système reproducteur masculin et l'hypotension artérielle (à des doses plus importantes que celles recommandées chez l'Homme).

Les études cliniques utilisant le modèle humain ont rapporté des interactions médicamenteuses induites par le CBD, des anomalies hépatiques, des diarrhées, une asthénie, des vomissements et de la somnolence comme effets secondaires les plus fréquents (70).

Objectifs

Les dernières décennies ont été marquées par de nouvelles avancées dans la compréhension des mécanismes sous-jacents au cycle de la dépendance. En pratique clinique, les patients souffrant d'addictions à une ou plusieurs substances se plaignent fréquemment des difficultés pour initier et maintenir une abstinence durable dans le temps.

Nous avons ainsi réalisé un état des lieux des connaissances actuelles pour comprendre si le CBD aurait un intérêt thérapeutique dans les soins en addictologie et notamment dans l'aide au sevrage de substances. Nous avons divisé les résultats en fonction de la drogue étudiée.

Notre but était de démontrer pour les substances addictives étudiées, si l'utilisation de CBD pouvait améliorer la prise en charge de ces patients au niveau addictologique.

Matériels et Méthodes

Une revue de bibliographie a été réalisé en utilisant les bases de données Pubmed, avec l'algorithme de mots clés suivant [« CANNABIDIOL » AND (« ALCOHOL » OR « TOBACCO » OR « COCAINE » OR « HEROIN » OR « CANNABIS »)]. Dans un premier temps, une sélection des articles à partir des titres a été réalisée. Les articles inclus étaient les articles originaux qui évaluaient l'efficacité du CBD sur les comportements addictifs dans l'une des trois phases de la dépendance (intoxication, sevrage et craving/rechute). Les études portant uniquement sur d'autres critères (anxiété, troubles somatiques...) ont été exclues. Les articles étaient également exclus s'ils n'étaient pas rédigés en français ou en anglais. Les deux types d'études sur les humains et les animaux ont été incluses.

Résultats

Les tableaux suivants décrivent les principaux résultats des articles inclus. Ceux-ci ont été regroupés en fonction de de la substance d'abus étudiée, nicotine, alcool, cannabis, cocaïne ou héroïne.

Ils s'agencent de la manière suivante :

- Tableau 1 : utilisation du CBD dans le cadre d'une dépendance à la nicotine
- Tableau 2 : utilisation du CBD dans le cadre d'une dépendance à l'alcool
- Tableau 3 : utilisation du CBD dans le cadre d'une dépendance au cannabis (THC)
- Tableau 4 : utilisation du CBD dans le cadre d'une dépendance à la cocaïne
- Tableau 5 : utilisation du CBD dans le cadre d'une dépendance à l'héroïne

1.Utilisation de CBD dans le cadre d'une dépendance à la nicotine (tableau 1)

Auteurs, année	Caractéristique de la population	Techniques employées	Principaux résultats
<p><i>Lauren C. Smith, Lani Tieu et al</i></p> <p>Publiée en avril 2021</p> <p>(71)</p>	<p>84 Rats Winstar (42 mâles et 42 femelles) rendus dépendant à la nicotine</p>	<p>Différentes doses de CBD (0, 7,5, 15 et 30 mg / kg / jour) ont été testées.</p> <p>Mesures des signes somatiques de sevrage en période aiguë (24h) et prolongée (7 j)</p> <p>Mesure de l'hyperalgésie grâce à un esthésiomètre plantaire dynamique</p> <p>Evaluation du poids</p> <p>Niveaux de nicotine, de cotinine et de CBD analysés par chromatographie liquide en tandem-spectrométrie de masse</p>	<p>Diminution significative des signes somatiques de sevrage lors d'une abstinence aiguë et prolongée ($p < 0,05$)</p> <p>L'hyperalgésie atténuée par le CBD (7,5 et 15 mg/kg) pendant l'abstinence prolongée de nicotine, tendance similaire mais non significative dans la période aiguë.</p> <p>Gain de poids significatif avec ou sans traitement au CBD.</p> <p>Le CBD (30 mg/kg) a réduit les niveaux de cotinine</p>
<p><i>Celia J A Morgan et al</i></p>	<p>Etude randomisée en double aveugle : 24 fumeurs ont reçu</p>	<p>Utilisation d'un inhalateur placebo ou se composant de</p>	<p>Pas de différence significative dans le nombre de cigarettes</p>

<p>Publiée en 2013</p> <p>(72)</p>	<p>un inhalateur de CBD (n = 12) ou un placebo (n = 12) pendant une semaine</p>	<p>CBD.</p> <p>Efficacité selon le nombre de cigarettes fumées</p>	<p>fumées dans la population placebo</p> <p>Diminution significative moyenne de 40% du nombre de cigarettes fumées dans la population utilisant l'inhalateur de CBD</p>
<p><i>Chandni Hindocha, Tom P. Freeman et al</i></p> <p>Publiée en 2018</p> <p>(73)</p>	<p>Etude croisée randomisée en double aveugle :</p> <p>30 fumeurs (14 femmes et 16 hommes)</p> <p>800 mg de CBD en prise orale unique ou Placebo</p>	<p>Tâche de sonde visuelle (mesure du biais attentionnel)</p> <p>Tâche d'évaluation de l'agrément</p> <p>Le sevrage évalué par l'échelle des symptômes de l'humeur et physiques (MPSS). L'envie évaluée par Questionnaire of Smoking Urges–Brief (QSU-B).</p> <p>Le FTND a été utilisé pour évaluer la dépendance à la nicotine. L'anxiété a été évaluée avec le State-Trait Anxiety Inventory (STAI) et la dépression avec le Beck Depression Inventory (BDI)</p>	<p>Réduction significative de l'attention portée vers les stimuli de cigarettes après une seule dose orale de 800 mg de CBD</p> <p>Pas de différence dans l'envie de tabac et le sevrage</p>

		Les participants ont rempli un formulaire d' effets secondaires	
--	--	--	--

Tableau 1 : Utilisation du CBD dans le cadre d'une dépendance à la nicotine

La première étude (71) est un modèle de dépendance animale dans le cadre d'une étude préclinique. Les rats ont été rendus dépendants à la nicotine à l'aide de minipompes osmotiques (utilisées pendant une durée de 2 semaines). Les minipompes ont par la suite été retirées afin d'induire un sevrage spontané. Les injections de CBD ont débuté lors de la deuxième semaine de l'étude (concomitante à la dernière semaine de perfusion de nicotine) à des posologies différentes : 7.5 mg/kg, 15 mg/kg et 30 mg/kg, sachant que 30 mg/kg chez le rat correspond à une posologie de 200 mg/kg chez l'Homme, dose recommandée dans le cadre d'une utilisation de CBD pour traiter l'épilepsie (74).

Les signes de sevrage ont significativement diminué lorsque du CBD a été administré sans que soit observé une différence en fonction de la posologie utilisée (résultats significatifs pour toutes les posologies testées). Les signes somatiques du sevrage ont ainsi été mesuré en aigu (au bout de 24h de sevrage) et à plus long terme (au bout de 7 jours de sevrage). Parmi les signes recherchés, on pouvait retrouver les sauts, grincements de dents, clignement des yeux, ptose, tremblements de tête, tremblements de pattes, contractions abdominales, léchages génitaux et bâillements. La cotinine est produite par le foie lors de la dégradation de la nicotine présente dans le tabac. Ce produit a également été retrouvé diminué chez le rat ayant reçu 30 mg/kg de CBD lors de son sevrage, prouvant ainsi que l'animal ne recevait plus de nicotine à ce moment de l'expérience (75).

Deux autres études parmi celles retenues dans notre travail ont analysé l'effet du CBD sur les modèles humains (72, 73).

L'utilisation d'un inhalateur de CBD lorsque le patient ressentait une envie de fumer a permis de réduire de 40% le nombre de cigarettes fumées par rapport aux fumeurs utilisant l'inhalateur placebo (72).

Le biais attentionnel est également diminué lorsque le fumeur reçoit une dose de CBD après une nuit d'abstinence en nicotine. Il s'agit d'un biais cognitif, il désigne la modification du traitement de l'information par le cerveau en fonction des préoccupations de l'individu.

2.Utilisation du CBD dans le cadre d'une dépendance à l'alcool

Auteurs, année	Population	Techniques employées	Principaux résultats
<i>Gonzalez-Cuevas et al</i> Publiée en septembre 2018 (76)	Rats Wistar mâles	Administration de CBD par voie transdermique pendant 7j consécutifs (15 mg/kg) Mesure de l' activité locomotrice grâce à des cages d'activité Mesure de l' anxiété Effet du CBD sur	Diminution significative de la recherche d'alcool induite par contexte de stimulation immédiatement et jusqu'à 138j post CBD Diminution significative du stress induit par l'yohimbine Diminution

		<p>l'impulsivité pendant la période de sevrage</p>	<p>significative de l'anxiété</p> <p>Pas de modification de l'activité locomotrice</p> <p>Diminution significative de l'impulsivité pendant la période d'intoxication alcoolique si traitement par CBD</p> <p>Concentration plasmatique de CBD détectable jusque J7</p>
<p><i>Viudez-Martínez, A., García-Gutiérrez, M. et al</i></p> <p>Publiée en août 2018</p> <p>(77)</p>	<p>-84 souris mâles C57BL/6J</p>	<p>Double aveugle vs placebo</p> <p>Auto administration orale d'alcool</p> <p>Dose de 20 mg/kg pour le CBD</p> <p>Dose de 0.7 mg/kg pour la naltrexone</p> <p>Evaluation du rôle du récepteur 5-HT3</p>	<p>Diminution significative de la prise d'alcool dans le groupe CBD + naltrexone</p> <p>CBD a diminué l'expression génique de la Tyrosine hydroxylase dans l'ATV</p> <p>Combinaison CBD + naltrexone a réduit l'expression du gène du récepteur μ opioïde dans le NA</p> <p>CBD seul ou associé</p>

			à la naltrexone a réduit l'expression du récepteur 5-HT3
<i>Adrián Viudez-Martínez, María S García-Gutiérrez et al</i>	Souris C57BL/6J	Administration de CBD (60 mg/kg) afin d'évaluer la concentration d'éthanol dans le sang, l'hypothermie et les convulsions	Diminution de l'hypothermie induite par l'éthanol et les convulsions
Publiée en janvier 2018		Autoadministration orale d'éthanol pour évaluer effets CBD sur le renforcement et la motivation	CBD a diminué la consommation d'éthanol
(78)		Evaluation des rechutes suite à administration 60 et 120 mg/kg de CBD)	Diminution des rechutes
		Analyse expression génique par PCR	Réduction de l'expression génique de la tyrosine hydroxylase dans l'ATV, Oprm1, CB1 et GPR55 dans le NA

Tableau 2 : évaluation du CBD dans le cadre d'une dépendance en alcool

Les trois études sont des études précliniques testées chez la souris ou le rat (76, 77, 78). Elles mettent en avant une diminution de la consommation d'éthanol en cas d'administration de CBD comparativement aux sujets contrôles, à partir d'une dose de 15 mg/kg (76). Les résultats vont même jusqu'à montrer que l'administration de CBD diminue les rechutes (78). On retrouve ainsi une diminution de la recherche d'alcool chez les rats jusqu'à 138 jours après la dernière administration de CBD.

De plus, le CBD atténue les symptômes en lien avec le sevrage, à savoir pour les

études choisies : l'anxiété, l'impulsivité, les convulsions, l'hypothermie et la sensation de malaise.

Au niveau de l'expression des gènes, le CBD permettrait de diminuer l'expression de la tyrosine hydroxylase (enzyme responsable de la synthèse de dopamine via la catalyse de la L-tyrosine, sa diminution entraîne donc une réduction de la sensation de plaisir suite à la diminution de la synthèse de dopamine), du récepteur endocannabinoïde de type 1 (permettant ainsi de réguler les émotions et stress), d'oprm 1 (gène codant pour les récepteur opioïdes μ , sa diminution bloque les effets euphorisants) ainsi que celle du récepteur 55 couplé aux protéines G (qui aurait un rôle semblable aux récepteurs cannabinoïdes).

Une étude a analysé les résultats sur le sevrage en couplant le CBD à un autre traitement ayant déjà une indication thérapeutique pour le sevrage en éthanol. Ainsi, le CBD couplé à la naltrexone à dose infra thérapeutique, permet également de réduire sensiblement les consommations d'alcool dans le modèle murin étudié (77).

3. Utilisation du CBD dans le cadre d'une dépendance au cannabis

Auteurs, année	Population	Techniques employées	Principaux résultats
<i>Freeman, T. P., Hindocha, C., et al</i> Publiée en octobre 2020 (79)	Essai de phase IIA en double aveugle, groupes parallèles 82 participants répondant aux critères du trouble de	Traitement de 4 semaines avec du CBD par voie orale à 200 mg, 400 mg, 800 mg ou placebo Critère d'évaluation :	Dose 200 mg de CBD inefficace Diminution significative des concentrations de THC à une dose de

	la consommation de cannabis	<p>baisse des concentrations urinaires de THC et/ou augmentation des jours par semaine d'abstinence</p> <p>Critères secondaires : réduction symptômes sevrage, consommation cigarettes et alcool, concentrations urinaires de cotinine, symptômes dépressifs, d'anxiété, amélioration de la qualité du sommeil</p> <p>Interrogatoire des participants par rapports aux effets secondaires constatés</p>	<p>CBD à 400 mg et 800 mg par rapport au placebo</p> <p>Augmentation significative du nombre de jours par semaine d'abstinence du cannabis à 400 mg et 800 mg de CBD</p> <p>Diminution significative du nombre de cigarettes fumées dans le groupe 400 mg de CBD</p> <p>Diminution de la qualité du sommeil dans le bras soumis à 400 mg de CBD par rapport au placebo</p> <p>Diminution des scores de l'échelle de sevrage dans le groupe 800 mg</p> <p>Réduction des symptômes d'anxiété dans le groupe 800 mg de CBD</p> <p>Absence d'évènement</p>
--	-----------------------------	---	--

			indésirable grave sous CBD
<p><i>Morgan, C. J., Freeman, T. P et al</i></p> <p>Publiée en août 2010</p> <p>(80)</p>	<p>94 consommateurs de cannabis testés à 7j d'intervalle</p>	<p>Dépistage salivaire et urinaire pour évaluer les concentration de THC</p> <p>Questionnaire FDS</p> <p>Echelle visuelle analogique pour connaitre le niveau « défonce »</p> <p>Biais attentionnel évalué par des photographies (cannabis/aliments)</p>	<p>Pas de différence significative concernant l'envie de cannabis</p> <p>Pas de différence significative concernant le ressenti subjectif de « défonce »</p>
<p><i>Scott Shannon, MD et Janet Opila-Lehman, ND et al</i></p> <p>Publiée en décembre 2015</p> <p>(81)</p>	<p>Etude de cas : homme de 27 ans dépendant à la marijuana (et bipolaire)</p>	<p>Posologie initiale de 24 mg d'huile de CBD en pulvérisations puis diminuée à 18 mg</p> <p>Observation clinique : comportements erratiques, saute d'humeur + PSQI et HAM-A</p> <p>Autodéclaration du patient sur ses consommations de cannabis</p>	<p>Absence consommation THC</p> <p>Diminution anxiété et amélioration sommeil</p>

Tableau 3 : CBD dans le cadre d'une dépendance en cannabis (THC)

Concernant l'indication du CBD dans le sevrage en marijuana, les études sont parfois contradictoires. Ici les modèles étudiés sont des modèles humains.

Deux études mettent en évidence un bénéfice du CBD dans le sevrage en marijuana (79, 81). Au cours du sevrage, l'addition de CBD pourrait permettre un maintien de l'abstinence en diminuant le craving et l'anxiété. Concernant l'amélioration de la qualité du sommeil, les résultats ne sont pas similaires en fonction de l'étude (79, 81).

L'une des études ne retrouve aucun effet bénéfique de l'utilisation du CBD notamment sur le craving (80).

De plus, une étude (79) a démontré que le sevrage en cannabis n'a pas dans le même temps augmenté la prise de tabac chez les fumeurs.

Lors de l'étude de cas, deux échelles ont été utilisées afin d'évaluer le sommeil et le niveau d'anxiété du patient participant à l'étude. Le PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) est un instrument d'auto évaluation standardisé permettant de mesurer la qualité du sommeil. Un score inférieur à 5 indique que le patient n'a pas de trouble du sommeil.

L'échelle HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale) est une mesure normalisée pour quantifier l'anxiété dans une population adulte. Un score en dessous de 17 indique une légère anxiété, alors qu'un score compris entre 25 et 30 indique une anxiété modérée à sévère.

Ces deux échelles ont montré un sommeil de qualité et une absence d'anxiété chez le patient lors de la phase de sevrage avec traitement par CBD.

Une étude a évalué parmi ces critères secondaires la présence d'évènements

indésirables graves. Ils n'ont pas retrouvé d'évènements significativement graves au cours de l'étude (79).

4. Utilisation du CBD dans le cadre d'une dépendance à la cocaïne

Auteurs, année	Population	Techniques employées	Principaux résultats
Gustavo Gonzalez-Cuevas, Remi Martin-Fardon Publiée en septembre 2018 (82)	Rats Wistar mâles	Administration de CBD par voie transdermique pendant 7j consécutifs (15 mg/kg) Mesure de l'activité locomotrice Mesure de l'anxiété Effet CBD sur l'impulsivité	Diminution significative de la recherche de cocaïne immédiatement et jusqu'à 48 j post traitement par CBD Réduction du stress Réduction de l'anxiété Pas de modification d'activité locomotrice Concentration plasmatique de CBD détectable jusque J7
Gasparyan, A et al Publiée en janvier 2021	100 Souris CD-1 mâles	Administration de dose de CBD à 10/20 et 40 mg/kg Evaluation des effets	Diminution de l'activité motrice induite par le sevrage spontané aux 3 doses de CBD testées

(83)		<p>du CBD sur l'expression comportementale et génique (transporteur dopaminergique, tyrosine hydroxylase dans l'ATV et CN1 et CN2 dans le NA) dans un modèle de sevrage spontané de cocaïne</p> <p>Evaluation de l'anxiété (test de boîte claire-sombre)</p> <p>Evaluation de l'activité motrice</p> <p>Evaluation des signes de sevrage somatique</p>	<p>Diminution anxiété</p> <p>Augmentation du transporteur dopaminergique suite au sevrage spontané qui a été normalisé après l'administration de 40 mg/kg de CBD</p> <p>Augmentation de l'expression du gène codant pour la tyrosine hydroxylase dans le sevrage spontané, qui est normalisée aux 3 doses de CBD testées</p> <p>Diminution CN1 et CN2 dans le modèle de sevrage spontané, normalisé par l'administration de CBD à 40 mg/kg</p>
Mongeau-Pérusse, V., Brissette, S et al Publiée en septembre 2021 (84)	<p>Essai contrôlé randomisé en double aveugle CBD vs placebo</p> <p>78 participants, essai de phase II, addict à la cocaïne selon le</p>	<p>Administration de CBD (400 ou 800 mg/j) ou placebo pendant 92j</p> <p>Evaluation de l'envie induite par un stimulus pendant la</p>	<p>Pas de changement significatif sur l'envie de consommer</p> <p>Pas de différence dans le risque de rechute</p>

	DSM V	détoxication par une VAS et le CCQ-Brief Evaluation du risque de rechute pendant le traitement ambulatoire ultérieur (12 semaines) par auto déclaration et analyse urinaire	
--	-------	--	--

Tableau 4 : Utilisation du CBD dans le cadre d'une dépendance à la cocaïne

A l'exception d'une étude réalisée chez l'Homme qui ne retrouve pas d'effets probants à l'ajout de CBD lors d'un sevrage en cocaïne (84), les autres retrouvent une diminution significative de l'envie de consommer de la cocaïne et jusqu'à 48 jours après la dernière administration de CBD (82) ainsi qu'une diminution de l'anxiété. Ces résultats sont observés dans le cas d'études sur rongeurs. Elles sont opposées dans le résultat observé sur l'activité locomotrice. Dans un cas (82), aucune modification de la motricité n'a été constatée. Dans l'autre cas (83), les auteurs ont noté une diminution de la motricité qui avait été induite par le sevrage en cocaïne.

Au niveau cellulaire et moléculaire, l'administration de CBD dans les modèles murins (83) a normalisé les taux de tyrosine hydroxylase et de CB1/CB2.

5. Utilisation du CBD dans le cadre d'une dépendance à l'héroïne

Auteurs, année	Population	Méthode	Principaux résultats
Ren, Y., Whittard, J., Higuera-Matas, et al Publiée en novembre 2009 (85)	137 Rats Long-Evans mâles	Auto administration d'héroïne par voie IV Evaluation des effets du CBD vs placebo Etudes cérébrales post mortem	Pas de modification significative de l' auto administration d'héroïne (CBD à 5/20 mg/kg) Pas de modification d'activité locomotrice pendant la prise de drogue Atténuation du comportement de recherche d'héroïne suite à un stimulus conditionné jusqu'à au moins 2 semaines après la dernière exposition Modifications neurobiologiques dans les systèmes glutamatergique et endocannabinoïde
Hurd, Y. L., Yoon, et al Publiée en octobre 2015	Etude pilote en double aveugle Personnes dépendantes	Dose unique de CBD pendant 3 jours consécutifs Test de l'envie de	Atténuation significative de l'envie de consommer à 1h, 24h et 7j après le dernier traitement

(86)	opioïdes abstinents depuis 7j	consommer induite par des signaux 1h, 24h et 7j après administration CBD ou placebo (échelle visuelle analogique)	chez la population ayant reçu le CBD Diminution significative anxiété
Navarrete, F., Gasparyan, A., et al Publiée en mars 2022 (87)	Souris mâles CD1	Evaluation du sevrage spontané à 30h avec 5/10 et 20 mg/kg de CBD Mesure de l'anxiété, de l'activité motrice et signes somatiques rtPCR afin de mesurer expression Oprm1, Pomc, CB1, CB2 dans NA et tyrosine hydroxylase et POMC dans l'ATV	Diminution anxiété, activité motrice et signes somatiques si addition de CBD Normalisation de l'expression CN1 et POMC dans NA ainsi que de la tyrosine hydroxylase dans le VTA en cas de prise de CBD

Dans le cas de sevrage en héroïne, les premiers résultats font constat comme pour les autres drogues étudiées, d'une diminution de l'anxiété induite par le sevrage (86, 87).

Une étude (85) retrouve spécifiquement une atténuation du comportement de recherche d'héroïne déclenché par un stimulus conditionné sans qu'il n'y ait une modification de l'auto administration d'héroïne chez les rats ayant reçu du CBD.

L'addition de CBD n'a pas perturbé l'activité locomotrice si le rat a accès à la substance d'abus (85) mais diminue l'activité motrice dans le cas d'un sevrage (87).

Dans le modèle humain (86), le craving a significativement diminué à 1h et jusqu'à 7 jours après le traitement au CBD chez des personnes en sevrage depuis 7 jours.

Triplet Elise

Au niveau de l'expression génique, une étude portant sur les souris a analysé les expression de plusieurs récepteurs intervenant dans le circuit de la récompense. Le CBD a normalisé les expressions de tous les récepteurs étudiés.

DISCUSSION

Ce travail consistait à examiner plus attentivement les preuves disponibles des effets du CBD sur différents comportements addictifs, chez les animaux et les humains.

Actuellement, la majorité des produits contenant du CBD ne sont pas approuvés par la FDA. On en retrouve néanmoins dans de nombreuses formulations : capsules orales, huiles sublinguales, crèmes topiques, baumes, pommades, e-liquides de cigarettes électroniques, compléments alimentaires, produits de beauté... que l'on peut se procurer via des magasins physiques ou en ligne. Grâce aux publicités, les ventes explosent et devraient atteindre les 16 milliards de dollars d'ici 2025 (88). A l'heure actuelle, ces produits ne sont pas soumis à réglementation et peuvent contenir des produits dangereux ou dans des concentrations en principe actif inconnue pour le consommateur. Une étude britannique a en effet révélée que seulement 38% des produits en vente libre contenant du CBD contenaient environ 10% de la quantité annoncée de CBD et 55% de THC (89).

Lors de l'explosion des ventes, une crainte des scientifiques était que le CBD oral ne se transforme en THC une fois absorbé par l'intestin mais cette hypothèse a pu être éliminée même pour de fortes doses de CBD (4500 mg) (90).

On ne connaît pas encore tous les mécanismes et processus neuronaux impliqués dans les effets procurés par le CBD. Ce dernier semble cependant influencer certains stades de dépendance.

Au niveau des implications thérapeutiques, peu d'études ont évalué le potentiel de cette substance dans l'addiction. La plupart des études ne sont encore qu'en phase préclinique animale.

Dans cette revue, nous nous sommes plus précisément intéressés à l'état actuel des connaissances thérapeutiques sur le CBD dans le sevrage de 5 substances addictives : la nicotine, l'alcool, le cannabis, la cocaïne et l'héroïne. Notre but était, pour chacune de ces addictions, de vérifier le potentiel du CBD dans l'initiation et le maintien du sevrage ainsi que l'impact sur des critères secondaires pouvant influencer la rechute : niveau d'anxiété, sommeil, craving, activité locomotrice... A cette fin nous avons séparé les résultats en fonction du type de drogue étudiée.

1.Utilisation du CBD lors d'un sevrage en nicotine

Plus d'un milliard de personnes fument du tabac dans le monde, ce qui en fait l'un des enjeux le plus important en terme de santé publique.

Le tabac est proposé à la consommation sous plusieurs formes telles que les cigarettes, les cigares, en vrac, en cigarettes à rouler ou pour la pipe, et à chiquer. C'est la première substance psychoactive consommée en France. Selon l'OFDT, en 2019, 27% de la population française en consomme.

La substance addictive du tabac, la nicotine, est semblable à un stimulant et produit chez le sujet consommateur une augmentation de l'excitation et de l'énergie, une amélioration des performances cognitives et des apprentissages et une réduction de l'appétit ainsi que paradoxalement, une réduction de l'anxiété et du stress.

Les propriétés de la nicotine sont médiées par les récepteurs nicotiques principalement.

Le tabac contient comme nous venons de le mentionner, de la nicotine, qui est la substance pourvoyeuse d'addiction. De plus, sont ajoutés plusieurs additifs (agents de saveur et de texture). La combustion de la feuille de tabac crée de nouveaux composants (monoxyde de carbone, goudrons...), dont la nocivité pour la santé est prouvée depuis plusieurs années maintenant. Si plusieurs milliers de substances sont identifiées dans la fumée du tabac, seule une dizaine d'entre elles présentent des doses physiologiquement actives et parmi ces dernières on retrouve la nicotine, le monoxyde de carbone, les oxydes d'azote et les goudrons.

La vente de tabac en France est régulée par l'Etat qui lutte activement contre le tabagisme (multiplication des campagnes d'information grâce aux plans Cancer en 2003-2007 ; 2009-2013 ; 2014-2019 ; auxquels s'adjoint une stratégie décennale; Plan national de réduction du tabagisme (PNRT) entre 2014 et 2019 et Programme national de lutte contre le tabac (PNLT) de 2018 à 2022., des avertissements sanitaires sur les paquets de cigarettes, le paquet neutre standardisé avec impression d'images mettant en avant les effets négatifs de la consommation de tabac sur la santé, l'interdiction de vente aux mineurs ou encore l'interdiction de fumer dans les lieux accessibles au public).

Le sevrage de la nicotine se compose de multiples symptômes physiologiques (maux de tête, nausées), affectifs (anxiété, dépression et irritabilité) et cognitifs (retard, inhibition de la réponse) qui peuvent culminer dans les heures qui suivent l'arrêt du tabac (91, 92)

Certaines preuves suggèrent que la gravité du sevrage prédit une rechute (93) dont la

prévention est un défi majeur dans le traitement de la dépendance.

A ce jour, les traitements mis en place dans l'aide au sevrage se composent notamment de substituts à prendre sous forme de patch transdermique, sous forme orale, en spray ou encore de traitements anxiolytiques. Toutefois, ils peuvent également présenter des effets secondaires désagréables, par exemple des nausées qui peuvent décourager le patient à poursuivre le substitut et être un facteur de risque de rechute ultérieure.

L'approche pharmacologique la plus efficace pour arrêter de fumer est actuellement l'administration de varénicline, un agoniste des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, qui a un taux de sevrage d'environ 23% dans les études cliniques (94, 95).

Dans les études précliniques, lorsque les rats dépendants à la nicotine subissent un sevrage spontané et une abstinence prolongée, ils présentent un dérèglement des endocannabinoïdes dans l'amygdale, l'hypothalamus et l'hippocampe (96) qui est la cause des symptômes de sevrage cités précédemment.

La rechute lors d'un sevrage en tabac est un événement très fréquent chez les fumeurs.

Nous avons constaté que l'utilisation de CBD dans le cadre d'une dépendance en nicotine permet de diminuer le nombre de cigarettes fumées et l'attention aux stimuli liés à la dépendance tabagique (72, 73).

Dans le cadre d'un sevrage strict, le CBD atténue grandement les signes somatiques de sevrage à court et moyen terme ainsi que les taux de cotinine (marqueur urinaire

fiable de l'exposition tabagique) (71).

L'utilisation de modèles animaux peut être transposée chez l'Homme. En effet les signes somatiques de sevrage chez les rongeurs ont une validité prédictive pertinente pour le syndrome de sevrage tabagique chez l'Homme (97). En témoigne notamment la réduction des signes somatiques de sevrage à la fois chez le rongeur et l'Homme par l'utilisation de thérapeutiques approuvées par la FDA telles que la varéniclide et le bupropion (98).

Dans ce modèle, les animaux ont été rendus dépendant à la nicotine via des minipompes osmotiques, méthode robuste connue pour produire une dépendance. Les taux de nicotine, compris entre 50 et 100 ng/mL se situent dans la fourchette des taux observés chez les fumeurs afin de pouvoir transposer ce modèle (99).

Dans l'étude préclinique de Lauren C et al (71), le traitement quotidien au CBD a permis de réduire significativement les signes somatiques de sevrage à toutes les doses testées (7.5 mg/kg, 15 mg/kg et 30 mg/kg). A la dose de 30 mg/kg/j, les effets thérapeutiques observés sont similaires aux effets observés avec des traitements approuvés comme la varéniclide et le bupropion (100, 101). Ce résultat met en avant une efficacité du CBD identique avec un faible risque d'effets indésirables graves ou une dépendance au traitement (102, 103). Néanmoins, d'autres études seraient nécessaires afin d'étudier l'impact de la dose de CBD. En effet, devant l'absence d'effet dose de CBD, on peut émettre l'hypothèse d'un effet plafond et le potentiel d'une dose efficace plus faible.

Les deux études portant sur un modèle humain sont davantage contradictoires dans leurs résultats. D'un côté, on retrouve une diminution du nombre de cigarettes fumées

de 40% dans une population de fumeurs qui devaient utiliser un inhalateur contenant du CBD s'ils ressentaient l'envie de fumer (73). D'un autre côté, suite à l'administration unique de 800 mg de CBD, on retrouve une modification du biais attentionnel en faveur d'une remise à niveau des renforçateurs naturels mais aucun résultat significatif dans l'envie subjective de tabac ou le sevrage malgré une réduction de l'agrément du stimulus (stimulus de la cigarette moins agréable pour le fumeur après la prise de CBD comparativement au placebo). Plus précisément, les participants à l'étude étaient de 40 ms plus rapides à détecter les sondes remplaçant les signaux de tabagisme par rapport aux signaux neutres. Cela suggère que le CBD pourrait avoir des effets sur la sensation de plaisir à fumer, rendant l'envie moins plaisante mais sans pour autant diminuer le craving. Le CBD serait alors un candidat potentiel pour son action anti-addictives en permettant de normaliser la saillance des signaux de drogues puisque le biais attentionnel peut prédire les résultats de l'abandon du tabac (104) même s'il n'est pas le seul facteur à prendre en compte dans le cas de la dépendance à la nicotine. Au vu de ces résultats, l'absence d'effets du CBD sur le sevrage et l'envie est surprenante et pose question. En effet, d'après le modèle de saillance incitative (105), une réduction du biais attentionnel devrait s'accompagner d'une réduction de l'envie de la substance. En effet, ce modèle assimile l'envie à vouloir une drogue et soutient que l'envie reflète l'attribution d'une saillance incitative aux stimuli associés à la récompense.

Même si les résultats obtenus dans le cadre d'une dépendance à la nicotine sont prometteurs, on ne peut que regretter le peu d'études disponibles. De plus, aucune distinction n'a été faite selon le sexe.

Au niveau moléculaire, nous n'avons pas pu trouver d'études l'analysant plus

précisément.

2.Utilisation du CBD lors d'un sevrage en alcool

En France, l'alcool est la deuxième substance psychoactive consommée après le tabac. D'après l'OFDT, chaque jour, 10% de la population en consomme.

L'éthanol produit chez le consommateur des effets de relaxation, de désinhibition comportementale, une analgésie, une euphorie, une perte de performance au niveau des tâches cognitives.

Son action est possible grâce à son interaction avec plusieurs récepteurs tels que le récepteur GABA, le récepteur opioïde δ , le récepteur NMDA, le récepteur nicotinique et le récepteur 5-HT₃.

Le trouble de la consommation d'alcool se définit en fonction de plusieurs critères qui incluent la tolérance à l'alcool, les symptômes de sevrage, l'envie de consommer ainsi que les conséquences médicales et sociales. Dans le monde, elle cause plus de 3 millions de décès par an, ce qui correspond à 5% des décès annuels (106).

Au niveau médical, ce sont les maladies du foie et les lésions cérébrales qui sont pourvoyeuses de morbidité et mortalité importantes.

La consommation excessive d'alcool va peu à peu augmenter le stockage des graisses au niveau hépatique, un phénomène appelé stéatose. Ce procédé est suivi progressivement par une fibrose et une insuffisance hépato cellulaire causant une cirrhose ; représentant un risque majeur de développer un cancer du foie.

Au niveau cérébral, l'excès d'alcool va diminuer le volume de la substance grise

(circuits corticostriataux limbiques), diminuer l'épaisseur corticale et des ventricules par rapport à des sujets sains (107). Ceci affecte notamment les fonctions exécutives, la mémoire de travail, la mémoire à long terme et les émotions.

L'alcoolodépendance est une maladie qui récidive souvent après un sevrage. Comme pour le tabac, plusieurs tentatives sont la plupart du temps nécessaires pour parvenir à une abstinence durable malgré les nombreuses possibilités de prise en charge thérapeutiques. Les études ont montré que quatre à dix ans après un sevrage hospitalier, 60 à 85% des personnes ont rechuté au moins une fois. La rechute lorsqu'elle survient, est souvent considérée comme un échec par la personne dépendante, ce dernier peut perdre motivation et retourner dans le cycle de la dépendance.

Nous avons pu remarquer que l'utilisation de CBD permettait de diminuer les consommations d'alcool et d'obtenir une abstinence dans les modèles murins étudiés (76, 77, 78).

Le CBD a réduit à la fois le contexte et la recherche de la substance suite au stress provoqué par l'yohimbine. Cet alcaloïde est notamment utilisé dans le cadre de dysfonctions érectiles. En recherche expérimentale, ce traitement a trouvé une application croissante en tant que facteur de stress (108). Cet effet est observé en phase aiguë et à plus long terme montrant ainsi qu'il n'y a pas d'effet de tolérance au cours du temps. Fait encore plus surprenant, le contexte et la recherche d'alcool induits par l'yohimbine sont restés significativement diminués longtemps après l'arrêt du traitement au CBD (environ 5 mois). Or, on sait que la sensibilisation au stress est considéré comme un facteur de vulnérabilité à la rechute. Le CBD pourrait donc

prévenir la rechute de part son effet anxiolytique à long terme.

Les mécanismes sous-jacents au maintien de l'abstinence des mois après la fin du traitement au CBD sont difficilement compréhensibles. Le rappel des souvenirs en lien avec une expérience de prise de substances pourrait en être une explication. Les souvenirs liés à la drogue sont ainsi réactivés après une exposition à des signaux de l'environnement et peuvent subir une reconsolidation, contribuant au cycle pathologique de la dépendance. Or le CBD affecterait la reconsolidation de la mémoire de récompense, pouvant de cette manière réduire le risque de rechute (109). Une autre explication plausible pourrait se trouver au niveau de la lipophilie élevée du CBD. Des concentrations pharmacologiquement actives restent jusqu'à 7 jours dans le cortex cérébral et pourraient médier les effets post traitements durables.

De plus, le CBD n'a pas interféré avec la recherche de récompense motivée par un renforçateur naturel (dans le cas de l'étude, une solution sucrée) et n'a pas modifié l'activité locomotrice. Ainsi les renforçateurs naturels gardent la même action malgré la prise de CBD. Contrairement au THC qui modifie l'activité psychomotrice, le CBD n'interfère ni avec la motricité ni avec l'état de conscience du sujet.

Le CBD a également des effets anxiolytiques (78). Malgré les preuves apportées par plusieurs études, ces effets ne sont pas universels. D'autres études n'ont pas retrouvés l'effet anti anxiété (110). Il serait donc important d'établir plus précisément la nature du profil anti anxiété du CBD lors d'études ultérieures. On peut se demander si les effets bénéfiques du CBD sont liés uniquement à son action d'anxiolytiques ou si d'autres mécanismes neurobiologiques entrent en jeu pour faciliter le sevrage. Dans le cas de patients en sevrage et sous traitement anxiolytique par diazepam, trouverait-on un potentiel bénéfice supplémentaire avec l'ajout du CBD ?

Le CBD agit également comme un anti impulsif (76). Conformément à la littérature scientifique, il existe un lien entre l'alcoolisme et l'impulsivité (111). Le traitement quotidien au CBD pendant la période d'intoxication alcoolique a empêché le développement de ce profil d'impulsivité élevé. Les effets neuroprotecteurs et les effets d'atténuation du CBD sur la neurodégénérescence sont probablement en lien avec l'amélioration de l'impulsivité induite par la consommation d'alcool (112, 113). De plus, de nombreuses études ont prouvé que le CBD facilite la neurogénèse (114, 115, 116), permettant non seulement de protéger le consommateur contre les déficits neurodégénératifs induits par l'alcool, mais aussi avoir le potentiel de restaurer la fonction cognitive, y compris le contrôle des impulsions.

En association avec de faibles doses de naltrexone considérée comme infra thérapeutique (78), le CBD a permis une régulation des mécanismes de renforcement de la consommation d'alcool. La naltrexone est considérée à l'heure actuelle comme le médicament le plus efficace pour le traitement de la dépendance à l'alcool (117). Il existerait donc un effet synergique de ces deux traitements pour réduire les consommations d'alcool et la motivation à boire par rapport à l'une ou l'autre administrée seule.

Au niveau cellulaire et moléculaire, deux études (77, 78) ont mis en avant les modifications exercées par le CBD sur les voies dopaminergiques. Des auteurs ont montré que lors d'une prise aigue et chronique d'alcool, on retrouve une augmentation de l'expression du gène codant pour la tyrosine hydroxylase (118, 119). L'apport d'alcool favorise également la libération d'opioïdes endogènes (120), permettant de médier les propriétés gratifiantes de l'alcool. L'administration de CBD a normalisé à la

fois les taux de tyrosine hydroxylase. Cette enzyme, a pour rôle de procéder à l'hydroxylation de la L-tyrosine en L-dopa. La L-dopa est ensuite transformée en dopamine. Le CBD régule donc la libération dopaminergique L'expression génique d'Oprm1 et des récepteurs 5HT1A a été retrouvée diminuée dans les régions analysées (77), davantage lorsqu'il existe une association médicamenteuse entre la naltrexone et le CBD.

Pris ensemble, ces résultats suggèrent que le CBD a réduit les propriétés de renforcement, la motivation et la rechute via des interactions avec un vaste ensemble de cibles cellulaires et moléculaires (121).

3.Utilisation du CBD lors d'un sevrage en cannabis

Le cannabis est un produit extrait du chanvre. Il se présente sous diverses formes notamment sous forme de fleurs, feuilles séchées, de haschisch, d'huile, de concentrés et de produits comestibles (bonbons, pâtisseries)

A travers les propriétés de son principal constituant : le THC (delta 9-tétrahydrocannabinol), il produit chez son utilisateur un sentiment d'euphorie, de relaxation et d'analgésie, une altération des performances au niveau des tâches cognitives et psychomotrices.

Parmi les symptômes du syndrome de sevrage au cannabis, on retrouve notamment l'irritabilité, l'anxiété, les douleurs abdominales, la perte d'appétit, la transpiration profuse et le dérèglement du sommeil. Ces symptômes disparaissent la plupart du temps au bout d'une semaine.

Le THC se lie principalement au récepteur cannabinoïde CB1 en tant qu'agoniste

partiel de ce récepteur, fortement exprimé au niveau cérébral. Le CBD ayant une action pharmacologique opposée de par l'antagonisme exercé sur CB1, il est intéressant d'étudier l'effet du CBD de façon isolée dans le sevrage en marijuana.

Les résultats rapportés par les études sont partagés. Parmi les effets bénéfiques retrouvés, on peut noter la diminution des consommations de THC et l'augmentation de la durée de la période d'abstinence, une diminution de l'anxiété (79) et une amélioration du sommeil (81).

Une étude de dose a été réalisée (79) afin de connaître la posologie la plus efficace pour réduire la consommation de cannabis. Il a été rapidement constaté qu'à 200 mg/j de CBD, aucun effet bénéfique n'était rapporté. A contrario, 400 mg et 800 mg de CBD étaient plus efficaces que le placebo pour réduire la consommation de cannabis, avec des critères positifs de jugements biologiques et d'auto déclarations.

Les critères d'évaluation secondaires ont montré que les réductions de consommation de cannabis étaient maintenues jusqu'au suivi final dans le bras CBD 400 mg mais on ne retrouvait pas ce résultat dans le bras CBD 800 mg. Il est donc peu probable que des avantages supplémentaires soient obtenus pour des posologies supérieures à 800 mg de CBD par jour. Les effets des doses testées suggèrent une courbe dose-réponse en U inversé.

Par rapport au placebo, la qualité du sommeil était inférieure dans le bras recevant 400 mg de CBD, ce qui peut être mis en lien avec le contexte de réduction plus importante de la consommation de cannabis dans ce groupe.

Par rapport au placebo, 800 mg de CBD a réduit les symptômes de sevrage du cannabis ainsi que l'anxiété conformément aux résultats d'autres études faites

précédemment (122, 123).

Néanmoins, d'autres recherches seraient nécessaires afin de déterminer si le CBD a réduit la consommation de cannabis de manière indépendante ou par le biais de mécanismes partagés avec d'autres symptômes tels que l'anxiété, retrouvée dans la plupart des cas de sevrage.

L'étude de cas (81) retrouve des résultats similaires avec une abstinence, une diminution de l'anxiété et une amélioration de la qualité du sommeil. Les symptômes retrouvés lors du sevrage tels que l'irritabilité, l'anxiété, le craving, la diminution de la qualité du sommeil et de l'appétit n'ont pas été ressentis par le patient comme l'ont démontré son comportement et ses scores sur les outils de dépistage PSQI et HAM-A. Ces données donnent du crédit à l'idée que l'huile de CBD aurait un réel intérêt dans cette indication. Cependant, ces résultats proviennent uniquement d'une auto-déclaration du patient et la fiabilité des rapports est incertaine.

La dernière étude mise en avant dans ce travail ne retrouve pas de résultats similaires (80). La sensibilisation s'accroît au fil du temps chez les consommateurs de drogue, de sorte que les drogues d'abus attirent davantage l'attention du consommateur, parfois de façon supérieure aux renforçateurs naturels de l'environnement (124).

Une mesure subjective du plaisir à fumer du cannabis a été réalisée. Les consommateurs de cannabis qui fumaient du cannabis à forte teneur en CBD ont évalué le « goût » comme étant inférieur à celui du groupe à faible teneur en CBD. Pourtant les deux groupes ont fumé autant de cannabis, ce qui peut sembler contre-intuitif. Cela pourrait être mis en lien avec l'idée que c'est le manque implicite de drogue et non le plaisir induit qui médie le comportement de recherche de drogue

(125).

4.Utilisation du CBD lors d'un sevrage en cocaïne

La cocaïne est considérée de par ses propriétés, comme une substance stimulante. Sa consommation a pour conséquence une augmentation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et respiratoire, une augmentation de la confiance en soi, une exaltation psychomotrice et de l'humeur, une diminution de l'asthénie et une anorexie ainsi qu'une performance accrue sur les tâches cognitives et motrices simples.

Son action est la résultante de l'augmentation de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline au niveau de la fente synaptique. C'est une substance inhibitrice de la recapture des monoamines.

Parmi les symptômes de sevrage décrits, on retrouve entre autres des troubles du sommeil, une augmentation de l'appétit, une irritabilité, un fléchissement thymique, et bien entendu une sensation importante de craving.

Les résultats retrouvés suite à l'utilisation de CBD dans le cas de sevrage en cocaïne sont paradoxaux.

D'une part, on retrouve tout comme les autres substances étudiées, une diminution et abstinence, une diminution de l'anxiété et une diminution de l'activité motrice induite par le sevrage.

Comme pour toute drogue d'abus, les contextes de stimulation pour la prise de cocaïne ont produit une réintégration persévérante sans diminution d'ampleur au cours du temps (126). Les résultats obtenus dans ce contexte de prise de cocaïne sont

similaires suite à l'utilisation de la yohimbine en tant que facteur de stress (82). En effet, le CBD a réduit à nouveau le contexte et la recherche de cocaïne induite par la yohimbine sans effet de tolérance et ce jusqu'à 7 semaines post traitement par CBD. On retrouve donc à nouveau un effet anxiolytique et anti impulsif dans cette étude de Gonzalez-Cuevas et al.

Le modèle animal de Ani Gasparyan et al (83), révèle que l'administration de CBD a régulé les altérations comportementales et les expressions géniques induites par le sevrage spontané en cocaïne. Ces résultats sont étayés par les observations suivantes : 6h après la dernière prise de cocaïne, les souris ont présenté une agitation psychomotrice accrue, une anxiété majeure avec comportement de fouilles ainsi qu'une diminution des comportements de frottement et de toilettage. L'administration de CBD a ainsi pu réduire l'activité motrice, normaliser les symptômes somatiques et enfin diminuer l'anxiété induite par le manque en cocaïne. Cette modulation pourrait s'expliquer en partie par la courbe dose-réponse en forme de U inversé de la régulation du comportement anxieux (127).

Des analyses de l'expression génique ont été effectuées afin d'identifier les altérations qui peuvent causer les troubles du comportement induits par le sevrage et leur régulation par le CBD. Nous pouvons constater une augmentation du transporteur dopaminergique DAT chez les souris subissant un sevrage spontané et traitées par placebo. Or le principal mécanisme d'action de la cocaïne est le blocage de ce transporteur, empêchant ainsi la recapture de la dopamine (128). Ceci a pour conséquence l'augmentation de la dopamine disponible, activant les circuits de la récompense au niveau cérébral. D'autres études ont pu mettre en évidence que le CBD atténue les augmentations de la dopamine extracellulaire médiée par la cocaïne dans le NA (129).

Par ailleurs, à une dose de 40 mg/kg, le CBD a complètement normalisé l'expression du gène DAT, suggérant ainsi une action inhibitrice sur ce transporteur (83), permettant d'améliorer notamment les comportements de sevrage de la cocaïne.

Nous avons pu également remarquer que le sevrage en cocaïne augmente l'expression du gène codant pour la tyrosine hydroxylase dans l'ATV. Cette action est inhibée par le CBD et ceci à toutes les doses testées (83).

Au niveau du système endocannabinoïde, certains auteurs ont rapporté l'implication du CB1 dans les propriétés de motivation et de renforcement de la cocaïne (130, 131). CB1 était alors exprimé de façon amoindrie chez les souris exposées au sevrage en cocaïne et à nouveau à la hausse si du CBD était administré. Ceci est observé de par les propriétés d'agoniste indirect du CB1 par l'inhibition de l'activité FAAH et le blocage de la recapture de l'anandamide (132).

Le CBD augmente également l'expression du gène CB2. Cette action permet d'atténuer en partie les effets gratifiants de la cocaïne. En effet la surexpression de CB2 entraîne une aversion et une réduction de l'auto administration de cocaïne chez la souris (133).

5.Utilisation du CBD lors d'un sevrage en héroïne

L'héroïne est une substance de synthèse appartenant à la famille des opioïdes. Parmi ses propriétés, on retrouve un effet analgésique, une diminution de l'anxiété, une désinhibition du comportement, une diminution de la sensibilité aux stimuli, de l'euphorie, une somnolence ou encore une relaxation musculaire. L'héroïne est consommée sous forme de poudre plus ou moins pure. Elle est traditionnellement utilisée sniffée ou sous forme injectable.

Pour agir, l'héroïne se lie sur des sous types de récepteurs opioïdes tels que μ , κ et δ . Mais c'est son interaction avec le récepteur μ qui prédomine au niveau cérébral, au niveau des structures décrites précédemment.

En plus de l'état de manque intense ressenti pendant la période de sevrage, le consommateur dépendant peut ressentir les symptômes suivants : l'insomnie, des crampes abdominales, une tachycardie, une anxiété, un fléchissement thymique, des spasmes musculaires involontaires, une sudation importante, des nausées, des vomissements et de la diarrhée.

Les résultats retrouvés dans les différentes études mettent en évidence parmi les effets bénéfiques : une atténuation du comportement de recherche d'héroïne (85), une diminution de l'envie de consommer (86), une diminution de l'anxiété (86, 87), une diminution de l'activité motrice et des signes somatiques de sevrage (87) ainsi qu'une régulation des systèmes endocannabinoïdes (85, 87).

La documentation scientifique actuelle rapporte ainsi une diminution du comportement de recherche de drogue induit par un signal conditionné et ce jusqu'à deux semaines après l'exposition. Néanmoins ce résultat n'étant pas observé à 30 minutes post exposition. Ce résultat démontre un effet retard du CBD, qui perdure dans le temps.

Les études portant sur l'héroïne ont davantage étudié le système glutamatergique et l'action du CBD sur ce dernier. Plusieurs sources ont documenté le rôle essentiel du récepteur GLUR1 et AMPA (récepteur post synaptique au glutamate) dans le comportement de recherche de drogues (134).

Les traitements actuels tels que la méthadone sont des thérapeutiques ciblant spécifiquement le récepteur opioïde μ , ne bloquant pas suffisamment l'envie d'opiacés

chez les patients toxicomanes (135) et sont malheureusement encore associés à de gros risques de rechute.

6.Limites de l'étude

Plusieurs limites sont à évoquer concernant cette revue de bibliographie.

La première est en rapport avec la sélection des articles. Celle-ci repose en effet sur un choix de mots clefs. Il est possible que les choix des mots utilisés dans notre revue ait omis des articles en lien avec le sujet traité.

Une autre limite de notre revue tient dans le fait que nous avons choisi d'étudier le potentiel thérapeutique du CBD dans quelques types de drogues et cette liste est loin d'être exhaustive. Peut-être que les résultats auraient été différents si nous avions inclus d'autres substances addictives ou comportements addictifs.

Nous pouvons aussi déplorer que le potentiel addictogène du CBD n'est pas suffisamment évalué pour pouvoir écarter tout risque, notamment de potentialisation d'addiction à d'autres substances. Même si les études suivantes n'ont pas évalué les interactions médicamenteuses, elles existent et il faut les prendre en compte : des interactions pharmacocinétiques entre CBD et médicaments antiépileptiques, anticoagulants et immunosuppresseurs ont conduit à des variations significatives des concentrations plasmatiques des traitements (136, 137, 138, 139)

De plus, il est regrettable que de nombreuses études n'en soient encore qu'à un stade d'études précliniques. A l'heure actuelle, seulement quelques auteurs se sont penchés sur les bénéfices du CBD dans le domaine de la toxicomanie et du sevrage. Le faible nombre d'études ne permet pas de généraliser les résultats obtenus mais donne seulement une indication pour d'éventuelles recherches dans ce domaine. Afin

Triplet Elise

d'étayer davantage ce potentiel, il serait essentiel d'étendre la recherche thérapeutique du CBD pour mieux comprendre ses mécanismes d'action et de déterminer la fréquence, la durée et les doses de traitement auxquelles le CBD est le plus efficace.

CONCLUSION

Les rechutes suite à une période d'abstinence plus ou moins longue est un phénomène fréquent lors de la prise en charge d'un patient addict à une substance.

On sait que la rechute peut être interprétée comme « un pas en arrière », une défaite par le patient. Cependant, cette dernière est très commune dans le parcours de sevrage : une étude menée par le Centre Canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies en 2016 a révélé que près de 50% des personnes abstinentes de toute substance ont rechuté dans l'année qui a suivi (140). De plus, cette étude met également en évidence que 82.5% des participants ont rencontré au moins un obstacle au début de leur sevrage.

Une revue systématique de la littérature suggère tout de même que le CBD « pourrait avoir des propriétés thérapeutiques sur les dépendances aux opioïdes, à la cocaïne et aux psychostimulants [...] et peut être bénéfique dans la dépendance au cannabis chez l'homme » (141).

D'après les études récentes, le CBD aurait toute sa place dans le traitement d'aide au sevrage bien qu'il faille nuancer les résultats obtenus. En effet, les mécanismes d'action du CBD ne sont pas encore clairement établis.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gaoni Y., Mechoulam R. Isolement, structure et synthèse partielle d'un constituant actif du haschisch. *J. Am. Chem. Soc.* 1964; 86:1646-1647.
2. Adams R, Hunt M, Clark JH (1940). Structure du cannabidiol, un produit isolé de l'extrait de marijuana du chanvre sauvage du Minnesota. *J Am Chem Soc* 62: 196-200.
3. Aguilar MA, Rodríguez-Arias M, Miñarro J (2009). Mécanismes neurobiologiques du rétablissement de la préférence de lieu conditionnée par la drogue. *Brain Res Rev* 59: 253-277.
4. Lee, J., Bertoglio, L. J., Guimarães, F. S., & Stevenson, C. W. (2017). Régulation par le cannabidiol du traitement des émotions et de la mémoire émotionnelle: pertinence pour le traitement des troubles liés à l'anxiété et à la toxicomanie. *British journal of pharmacology*, 174(19)
5. Rosenberg, E. C., Tsien, R. W., Whalley, B. J., & Devinsky, O. (2015). Cannabinoïdes et épilepsie. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12(4), 747–768.
6. Weiss F, Ciccocioppo R, Parsons LH, Katner S, Liu X, Zorrilla EP, et al. Compulsive drug-seeking behavior and relapse. Neuroadaptation, stress, and conditioning factors. *Ann NY Acad Sci.* 2001;937:1–26.
7. PALLE C. Les personnes accueillies dans les CSAPA. Situation en 2014 et évolution depuis 2007. *Tendances, OFDT*, 2016, n° 110, 8 p. 3.
8. PALLE C., RATTANATRAY M. Les centres de soins, d'accompagnement et de

prévention en addictologie en 2016. Situation en 2016 et évolutions sur la période 2005-2016. Analyse des données des rapports d'activité des CSAPA. Saint-Denis, OFDT, 2018, p. 7

9. Wise RA. Action of drugs of abuse on brain reward systems. *Pharmacol Biochem Behav.* 1980;13:213–223

10. Cami J, Farre M. Drug addiction. *N Engl J Med.* 2003;349:975–986

11. American Psychiatric Association . *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* American Psychiatric Press: Washington, DC; 1994

12. Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuit de la dépendance. *Neuropsychopharmacology : publication officielle de l'American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217–238

13. Balster RL. Drug abuse potential evaluation in animals. *Br J Addict.* 1991;86:1549–1558

14. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science.* 1997;278:52–58

15. Robbins TW, Everitt BJ. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol.* 1996;6:228–236

16. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest.* 2003;111:1444–1451

17. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol.* 1954;47:419–427

18. Kornetsky C, Esposito RU. Médicaments euphorigènes: effets sur les voies de récompense du cerveau. *Fed Proc.* 1979; 38:2473-2476

19. Stein L. Effects and interactions of imipramine, chlorpromazine, reserpine, and amphetamine on self-stimulation: possible neurophysiological basis of depression. *Recent Adv Biol Psychiatry*. 1962;4:288–309.
20. Substance Abuse and Mental Health Services Administration 2008 Results from the 2007 National Survey on Drug Use and Health: National Findings (Office of Applied Statistics, NSDUH Series H-34, DHHS Publication No. SMA 08-4343). Rockville, MD
21. Stinus L, Cador M, Zorrilla EP, Koob GF. Buprenorphine and a CRF₁ antagonist block the acquisition of opiate withdrawal-induced conditioned place aversion in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:90–98
22. Hernandez G, Hamdani S, Rajabi H, Conover K, Stewart J, Arvanitogiannis A, et al. Prolonged rewarding stimulation of the rat medial forebrain bundle: neurochemical and behavioral consequences. *Behav Neurosci*. 2006;120:888–904
23. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85:5274–5278
24. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev*. 1993;18:247–291
25. Le Moal M, Simon H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev*. 1991;71:155–234
26. Watkins SS, Stinus L, Koob GF, Markou A. Reward and somatic changes during precipitated nicotine withdrawal in rats: centrally and peripherally mediated effects. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;292:1053–1064
27. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology, and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci*. 1992;13:177–184
28. Nestler EJ. 2005 Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat*

29. Hyytia P, Koob GF. GABA-A receptor antagonism in the extended amygdala decreases ethanol self-administration in rats. *Eur J Pharmacol.* 1995;283:151–159
30. Heyser CJ, Roberts AJ, Schulteis G, Koob GF. Central administration of an opiate antagonist decreases oral ethanol self-administration in rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999;23:1468–1476
31. Everitt BJ, Belin D, Economidou D, Pelloux Y, Dalley JW, Robbins TW. Review. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Phil Trans Royal Soc London B Biol Sci.* 2008;363:3125–3135
32. Koob GF, Nestler EJ. The neurobiology of drug addiction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997;9:482–497
33. Alheid GF, De Olmos JS, Beltramino CA. 1995 Amygdala and extended amygdala. In: Paxinos G (ed). *The Rat Nervous System* Academic Press: San Diego; 495–578
34. Melis M, Spiga S, Diana M. The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state. *Int Rev Neurobiol.* 2005;63:101–154
35. Barr AM, Phillips AG. Withdrawal following repeated exposure to *d*-amphetamine decreases responding for a sucrose solution as measured by a progressive ratio schedule of reinforcement. *Psychopharmacology.* 1999;141:99–106
36. Pulvirenti L, Koob GF. Lisuride reduces psychomotor retardation during withdrawal from chronic intravenous amphetamine self-administration in rats. *Neuropsychopharmacology.* 1993;8:213–218
37. Koob GF. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron.* 2008;59:11–34
38. McFarland K, Kalivas PW. 2001 The circuitry mediating cocaine-induced

reinstatement of drug-seeking behavior *J Neurosci* 21:8655–8663. This study established a key role of the dorsal frontal cortex-nucleus accumbens-ventral pallidal circuit in cocaine-induced reinstatement

39. Kalivas PW, O'Brien C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:166–180

40. Epstein DH, Preston KL. Daily life hour by hour, with and without cocaine: an ecological momentary assessment study. *Psychopharmacology*. 2010;211:223–232.

41. Paliwal P, Hyman SM, Sinha R. Craving predicts time to cocaine relapse: further validation of the Now and Brief versions of the cocaine craving questionnaire. *Drug Alcohol Depend*

42. Fowler JS, Volkow ND, Logan J, Alexoff D, Telang F, Wang GJ, et al. Fast uptake and long-lasting binding of methamphetamine in the human brain: comparison with cocaine. *Neuroimage*. 2008;43:756–763

43. Filbey FM, Dunlop J, Ketcherside A, Baine J, Rhinehardt T, Kuhn B, DeWitt S, Alvi T. fMRI study of neural sensitization to hedonic stimuli in long-term, daily cannabis users. *Hum Brain Mapp*. 2016;37:3431–3443

44. Ferno O 1973. A substitute for tobacco smoking. *Psychopharmacologia* 31: 201–204

45. Russell MA, Wilson C, Feyerabend C, Cole PV 1976. Effect of nicotine chewing gum on smoking behaviour and as an aid to cigarette withdrawal. *Br Med J* 2: 391–393

46. Jarvis MJ, Raw M, Russell MA, Feyerabend C 1982. Randomised controlled trial of nicotine chewing-gum. *Br Med J (Clin Res Ed)* 285: 537–540

47. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, Khayrallah MA, Schroeder DR, Glover PN, Sullivan CR, et al. 1997. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 337: 1195–1202

48. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, Watsky EJ, Gong J, Williams KE, Reeves KR 2006. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA* 296: 47–55
49. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP 1992. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 49: 876–880
50. Lhuintre JP, Daoust M, Moore ND, Chretien P, Saligaut C, Tran G, Bosimare F, Hillemand B 1985. Ability of calcium bis acetyl homotaurine, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics. *Lancet* 1: 1014–1016
51. LaRowe SD, Myrick H, Hedden S, Mardikian P, Saladin M, McRae A, Brady K, Kalivas PW, Malcolm R 2007. Is cocaine desire reduced by N-acetylcysteine? *Am J Psychiatry* 164: 1115–1117
52. Dole VP, Nyswander M 1965. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: A clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA* 193: 646–650
53. Mendelson J, Jones RT 2003. Clinical and pharmacological evaluation of buprenorphine and naloxone combinations: Why the 4:1 ratio for treatment? *Drug Alcohol Depend* 70: S29–37
54. Guimaraes FS, de Aguiar JC, Mechoulam R, Breuer A. Anxiolytic effect of cannabidiol derivatives in the elevated plus-maze. *Gen Pharmacol.* 1994;25(1):161–4
55. Hermann D, Sartorius A, Welzel H, et al. Dorsolateral prefrontal cortex N-acetylaspartate/total creatine (NAA/tCr) loss in male recreational *Cannabis* users. *Biol Psychiatry.* 2007;61(11):1281–9
56. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Moreira FA, Guimaraes FS. Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(4):421–9

57. Zanelati TV, Biojone C, Moreira FA, Guimaraes FS, Joca SR. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT_{1A} receptors. *Br J Pharmacol*. 2010;159(1):122–8
58. Huestis M. A. (2007). Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chemistry & biodiversity*, 4(8), 1770–1804.
59. Schoedel, K. A., & Harrison, S. J. (2012). Subjective and physiological effects of oromucosal sprays containing cannabinoids (nabiximols): potentials and limitations for psychosis research. *Current pharmaceutical design*, 18(32), 5008–5014.
60. Paudel, K. S., Hammell, D. C., Agu, R. U., Valiveti, S., & Stinchcomb, A. L. (2010). Cannabidiol bioavailability after nasal and transdermal application: effect of permeation enhancers. *Drug development and industrial pharmacy*, 36(9), 1088–1097.
61. Pertwee RG. The diverse CB₁ and CB₂ receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008;153:199–215.
62. Thomas A, Baillie GL, Phillips AM, et al. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB₁ and CB₂ receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol*. 2007;150:613–623.
63. Zhang HY, Gao M, Liu QR, et al. Cannabinoid CB₂ receptors modulate midbrain dopamine neuronal activity and dopamine-related behavior in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:E5007–E5015
64. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR₁ receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*. 2001;134:845–852.
65. Campos AC, Guimaraes FS. Involvement of 5HT_{1A} receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of

rats. *Psychopharmacology*. 2008;199:223–230

66. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochem Res*. 2005;30:1037–1043

67. Kathmann M, Flau K, Redmer A, Trankle C, Schlicker E. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2006;372:354–361

68. Pertwee R. G. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *British journal of pharmacology*, 153(2), 199–215.

69. Babalonis S., Haney M., Malcolm R.J., Lofwall M.R., Votaw V.R., Sparenborg S., Walsh S.L. Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. *Drug Alcohol Depend*. 2017;172:9–13

70. Huestis, M. A., Solimini, R., Pichini, S., Pacifici, R., Carlier, J., & Busardò, F. P. (2019). Effets indésirables et toxicité du cannabidiol. *Current neuropharmacology*, 17(10), 974-989.

71. Smith, L. C., Tieu, L., Suhandynata, R. T., Boomhower, B., Hoffman, M., Sepulveda, Y., Carrette, L., Momper, J. D., Fitzgerald, R. L., Hanham, K., Dowling, J., Kallupi, M., & George, O. (2021). Le cannabidiol réduit les symptômes de sevrage chez les rats dépendants de la nicotine. *Psychopharmacologie*, 238(8), 2201-2211.

72. Morgan CJA, Das RK, Joye A, Curran HV, Kamboj SK. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav*.

73. Hindocha, C., Freeman, T. P., Grabski, M., Stroud, J. B., Crudgington, H., Davies, A. C., Das, R. K., Lawn, W., Morgan, C., & Curran, H. V. (2018). Le cannabidiol inverse le biais attentionnel aux signaux de cigarette dans un modèle expérimental humain de sevrage du tabac. *Addiction (Abingdon, Angleterre)*, 113(9), 1696-1705. Publication en ligne avancée.

74. (2018). "Cannabidiol (Epidiolex) for epilepsy." *Med Lett Drugs Ther* 60(1559): 182–184
75. Waters A. J., Shiffman S., Sayette M. A., Paty J. A., Gwaltney C. J., Balabanis M. H. Attentional bias predicts outcome in smoking cessation. *Health Psychol* 2003; 22: 378–387
76. Gonzalez-Cuevas, G., Martin-Fardon, R., Kerr, T. M., Stouffer, D. G., Parsons, L. H., Hammell, D. C., Banks, S. L., Stinchcomb, A. L., & Weiss, F. (2018). Potentiel de traitement unique du cannabidiol pour la prévention de la rechute à la consommation de drogues: preuve de principe préclinique. *Neuropsychopharmacology : publication officielle de l'American College of Neuropsychopharmacology*, 43(10), 2036–2045.
77. Viudez-Martínez, A., García-Gutiérrez, M. S., Fraguas-Sánchez, A. I., Torres-Suárez, A. I., & Manzanares, J. (2018). Effects of cannabidiol plus naltrexone on motivation and ethanol consumption. *British journal of pharmacology*, 175(16), 3369–3378.
78. Viudez-Martínez A, García-Gutiérrez MS, Navarrón CM, et al. Cannabidiol reduces ethanol consumption, motivation and relapse in mice. *Addict Biol*. 2018;23(1):154–164
79. Freeman, T. P., Hindocha, C., Baio, G., Shaban, N., Thomas, E. M., Astbury, D., Freeman, A. M., Lees, R., Craft, S., Morrison, P. D., Bloomfield, M., O’Ryan, D., Kinghorn, J., Morgan, C., Mofeez, A., & Curran, H. V. (2020). Cannabidiol pour le traitement des troubles liés à la consommation de cannabis : un essai bayésien de phase 2a, en double aveugle, contrôlé par placebo, randomisé et adaptatif. *La lancette. Psychiatry*, 7(10)
80. Morgan, C. J., Freeman, T. P., Schafer, G. L., et Curran, H. V. (2010). Le cannabidiol atténue les effets appetitifs du Delta 9-tétrahydrocannabinol chez les humains fumant le cannabis de leur choix. *Neuropsychopharmacology : publication officielle de l'American College of Neuropsychopharmacology*, 35(9), 1879-1885.

81. Shannon, S., et Opila-Lehman, J. (2015). Huile de cannabidiol pour diminuer l'utilisation addictive de la marijuana: un rapport de cas. *Médecine intégrative (Encinitas, Californie)*, 14(6), 31-35.
82. Gonzalez-Cuevas, G., Martin-Fardon, R., Kerr, T. M., Stouffer, D. G., Parsons, L. H., Hammell, D. C., Banks, S. L., Stinchcomb, A. L., & Weiss, F. (2018). Potentiel de traitement unique du cannabidiol pour la prévention de la rechute à la consommation de drogues: preuve de principe préclinique. *Neuropsychopharmacology : publication officielle de l'American College of Neuropsychopharmacology*, 43(10), 2036–2045.
83. Gasparyan, A., Navarrete, F., Rodríguez-Arias, M., Miñarro, J., & Manzanares, J. (2021). Cannabidiol Modulates Behavioural and Gene Expression Alterations Induced by Spontaneous Cocaine Withdrawal. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 18(1), 615–623.
84. Mongeau-Pérusse, V., Brissette, S., Bruneau, J., Conrod, P., Dubreucq, S., Gazil, G., Stip, E., & Jutras-Aswad, D. (2021). Cannabidiol as a treatment for craving and relapse in individuals with cocaine use disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Addiction (Abingdon, England)*, 116(9), 2431–2442.
85. Ren, Y., Whittard, J., Higuera-Matas, A., Morris, C. V., & Hurd, Y. L. (2009). Cannabidiol, a nonpsychotropic component of cannabis, inhibits cue-induced heroin seeking and normalizes discrete mesolimbic neuronal disturbances. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(47), 14764–14769.
86. 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 : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12(4), 807–815.
87. Navarrete, F., Gasparyan, A., & Manzanares, J. (2022). Régulation médiée par le CBD du sevrage de l'héroïne induit des changements comportementaux et

moléculaires chez la souris. *Biologie de la toxicomanie*, 27(2), e13150.

88. Azer V et al. (2019) Cowen's Collective View of CBD.

89. Liebling JP, Clarkson NJ, Gibbs BW, Yates AS, O'Sullivan SE (2020) An Analysis of Over-the-Counter Cannabidiol Products in the United Kingdom Cannabis and Cannabinoid Research

90. Crippa JAS et al. (2019) Oral Cannabidiol Does Not Convert to Δ 8-THC or Δ 9-THC in Humans: A Pharmacokinetic Study in Healthy Subjects Cannabis and Cannabinoid Research

91. Shiffman S, et coll. Immediate antecedents of cigarette smoking: an analysis from ecological momentary assessment. *J. Abnorm. Psychol.* 2002; 111:531

92. Grabski M., Curran H. V., Nutt D. J., Husbands S. M., Freeman T. P., Fluharty M. *et al*/ Behavioral tasks sensitive to acute abstinence and predictive of smoking cessation success: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2016; 111: 2134–2144]

93. Hughes J. R. Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. *Nicotine Tob Res* 2007; 9: 315–327],

94. Prochaska JJ and Benowitz NL (2016). "The Past, Present, and Future of Nicotine Addiction Therapy." *Annu Rev Med* 67: 467–486

95. Stitzer ML and Gross J (1988). "Smoking relapse: the role of pharmacological and behavioral factors." *Prog Clin Biol Res* 261: 163–184

96. Cippitelli A, Astarita G, Duranti A, Caprioli G, Ubaldi M, Stopponi S, Kallupi M, Sagratini G, Rodriguez de Fonseca F, Piomelli D and Ciccocioppo R (2011). "Endocannabinoid regulation of acute and protracted nicotine withdrawal: effect of FAAH inhibition." *PLoS One* 6(11): e28142

97. Damaj MI, Kao W and Martin BR (2003). "Characterization of spontaneous and

precipitated nicotine withdrawal in the mouse.” *J Pharmacol Exp Ther* 307(2): 526–534

98. West R, Baker CL, Cappelleri JC and Bushmakin AG (2008). “Effect of varenicline and bupropion SR on craving, nicotine withdrawal symptoms, and rewarding effects of smoking during a quit attempt.” *Psychopharmacology (Berl)* 197(3): 371–377

99. Russell MA, Feyerabend C and Cole PV (1976). “Plasma nicotine levels after cigarette smoking and chewing nicotine gum.” *Br Med J* 1(6017): 1043–1046.

100. Cryan JF, Bruijnzeel AW, Skjei KL and Markou A (2003). “Bupropion enhances brain reward function and reverses the affective and somatic aspects of nicotine withdrawal in the rat.” *Psychopharmacology (Berl)* 168(3): 347–358

101. Bagdas D, Alkhlaif Y, Jackson A, Carroll FI, Ditre JW and Damaj MI (2018). “New insights on the effects of varenicline on nicotine reward, withdrawal and hyperalgesia in mice.” *Neuropharmacology* 138: 72–79.

102. Viudez-Martinez A, Garcia-Gutierrez MS, Navarron CM, Morales-Calero MI, Navarrete F, Torres-Suarez AI and Manzanares J (2018). “Cannabidiol reduces ethanol consumption, motivation and relapse in mice.” *Addict Biol* 23(1): 154–164.

103. Larsen C and Shahinas J (2020). “Dosage, Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults: A Systematic Review of Human Trials.” *J Clin Med Res* 12(3): 129–141

104. Waters A. J., Shiffman S., Sayette M. A., Paty J. A., Gwaltney C. J., Balabanis M. HH. Attentional bias predicts outcome in smoking cessation. *Health Psychol* 2003; 22: 378–387

105. Robinson T. E., Berridge K. C. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 2001; 96: 103–114.

106. World Health Organization (2018). Global status report on alcohol and health 2018. WHO. World Health Organization.

107. Bühler M., Mann K. (2011). Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 35 (10), 1771–1793
108. Martin-Fardon R, Weiss F. Modeling relapse in animals. *Curr Top Behav Neurosci.* 2013;13:403–432.
109. de Carvalho CR, Takahashi RN. Cannabidiol disrupts the reconsolidation of contextual drug-associated memories in Wistar rats. *Addict Biol.* 2017;22:742–51.
110. Arndt DL, de Wit H. Cannabidiol does not dampen responses to emotional stimuli in healthy adults. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2:105–13.
111. Amlung M, Vedelago L, Acker J, Balodis I, MacKillop J. Steep delay discounting and addictive behavior: a meta-analysis of continuous associations. *Addiction.* 2017;112:51–62.
112. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)-delta(9)-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:8268–73.
113. Liput DJ, Hammell DC, Stinchcomb AL, Nixon K. Transdermal delivery of cannabidiol attenuates binge alcohol-induced neurodegeneration in a rodent model of an alcohol use disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013;111:120–7.
114. Jiang W, Zhang Y, Xiao L, Van Cleemput J, Ji SP, Bai G, et al. Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *J Clin Invest.* 2005;115:3104–16.
115. Wolf SA, Bick-Sander A, Fabel K, Leal-Galicia P, Tauber S, Ramirez-Rodriguez G, et al. Cannabinoid receptor CB1 mediates baseline and activity-induced survival of new neurons in adult hippocampal neurogenesis. *Cell Commun Signal.* 2010;8:12.
116. Esposito G, Scuderi C, Valenza M, Togna GI, Latina V, De Filippis D, et al.

Cannabidiol reduces Abeta-induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPARgamma involvement. *PLoS ONE*. 2011;6:e28668.

117. Lee MR, Leggio L (2014). Combined pharmacotherapies for the management of alcoholism: rationale and evidence to date. *CNS Drugs* 28: 107–119.

118. Oliva JM, Ortiz S, Perez-Rial S, Manzanares J (2008). Time dependent alterations on tyrosine hydroxylase, opioid and cannabinoid CB1 receptor gene expressions after acute ethanol administration in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 18: 373–382.

119. Lee YK, Park SW, Kim YK, Kim DJ, Jeong J, Myrick H *et al* (2005). Effects of naltrexone on the ethanol-induced changes in the rat central dopaminergic system. *Alcohol Alcohol* 40: 297–301

120. Marinelli PW, Quirion R, Gianoulakis C (2003). A microdialysis profile of beta-endorphin and catecholamines in the rat nucleus accumbens following alcohol administration. *Psychopharmacology (Berl)* 169: 60–67.

121. Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimaraes FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012;367:3364–78.

122. Zuardi AW, Rodrigues NP, Silva AL, *et al*. Inverted U-shaped dose-response curve of the anxiolytic effect of cannabidiol during public speaking in real life. *Frontiers in pharmacology*. 2017;8:259.

123. Campos AC, Guimarães FS. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology*. 2008;199(2):223.

124. Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW. Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9:65–73.

125. Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychol*. 2003;54:25–53.

126. Martin-Fardon R, Weiss F. Perseveration of craving: effects of stimuli conditioned to drugs of abuse versus conventional reinforcers differing in demand. *Addict Biol.* 2017;22:923–32. doi: 10.1111/adb.12374

127. Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimaraes FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012;367(1607):3364–78

128. Fang Y, Ronnekleiv OK. Cocaine upregulates the dopamine transporter in fetal rhesus monkey brain. *J Neurosci.* 1999;19(20):8966–78.

129. Galaj E, Bi GH, Yang HJ, Xi ZX. Cannabidiol attenuates the rewarding effects of cocaine in rats by CB2, 5-HT1A and TRPV1 receptor mechanisms. *Neuropharmacology.* 2020;167:107740

130. Pandolfo P, Silveirinha V, dos Santos-Rodrigues A, Venance L, Ledent C, Takahashi RN, et al. Cannabinoids inhibit the synaptic uptake of adenosine and dopamine in the rat and mouse striatum. *Eur J Pharmacol.* 2011;655(1-3):38–45

131. Vlachou S, Nomikos GG, Panagis G. WIN 55,212-2 decreases the reinforcing actions of cocaine through CB1 cannabinoid receptor stimulation. *Behav Brain Res.* 2003;141(2):215–22.

132. Soria G, Mendizabal V, Tourino C, Robledo P, Ledent C, Parmentier M, et al. Lack of CB1 cannabinoid receptor impairs cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30(9):1670–80

133. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol.* 2001;134(4):845–52.

134. Van den Oever MC, Goriounova NA, Li KW, Van der Schors RC, Binnekade R,

Schoffelmeyer AN, Mansvelder HD, Smit AB, Spijker S, De Vries TJ. Prefrontal cortex AMPA receptor plasticity is crucial for cue-induced relapse to heroin-seeking. *Nat Neurosci.* 2008;11:1053–1058.

135. Walter M, Wiesbeck GA, Bloch N, Aeschbach S, Olbrich HM, Seifritz E, Dürsteler-MacFarland KM. Psychobiological responses to drug cues before and after methadone intake in heroin-dependent patients: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18:390–393.

136. Geffrey, A. L., Pollack, S. F., Bruno, P. L., & Thiele, E. A. (2015). Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 56(8), 1246–1251.

137. Gaston, T. E., Bebin, E. M., Cutter, G. R., Liu, Y., Szaflarski, J. P., & UAB CBD Program (2017). Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 58(9), 1586–1592.

138. Grayson, L., Vines, B., Nichol, K., Szaflarski, J. P., & UAB CBD Program (2017). An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy & behavior case reports*, 9, 10–11

139. Cuñetti, L., Manzo, L., Peyraube, R., Arnaiz, J., Curi, L., & Orihuela, S. (2018). Chronic Pain Treatment With Cannabidiol in Kidney Transplant Patients in Uruguay. *Transplantation proceedings*, 50(2), 461–464.

140. Prud'home M, Cata R, Jutras-Aswad D. Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors: A systematic review of the evidence. *Res Treat.* 2015 May;9:33–38.

141. McQuaid, R. J., Jesseman, R., & Rush, B. (2018). Examen des obstacles en tant que facteurs de risque de rechute : Accent mis sur le Système canadien de traitement et de rétablissement des soins. *The Canadian journal of addiction*, 9(3), 5-12.

AUTEURE : Nom : TRIPLET

Prénom : Elise

Date de soutenance : 13 Octobre 2022

Titre de la thèse : Potentiel thérapeutique du cannabidiol dans les soins en addictologie : état des lieux des connaissances

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Psychiatrie

DES + FST/option : Psychiatrie

Mots-clés : Cannabidiol, nicotine, alcool, cannabis, cocaïne, héroïne, dépendance, sevrage.

Résumé : De nos jours, il existe un intérêt grandissant pour l'utilisation médicale potentielle du cannabidiol (CBD). Des recherches pharmacologiques ont débuté dès les années 1970 et se sont intensifiées avec les découvertes du système endocannabinoïde. Ces dernières suggèrent que le CBD pourrait être neuroprotecteur, cardioprotecteur et anti-inflammatoire.

Dans le même temps, les traitements médicamenteux disponibles dans le cadre de la prise en charge des troubles liés à l'utilisation de substances (SUD) présentent des limites dans leur efficacité, l'absence de traitements clairement approuvés par les autorités de santé ou des taux de rechute importants. Ces faits entravent les résultats cliniques et la qualité de vie des patients. On peut donc légitimement se demander si le CBD pourrait offrir une alternative intéressante dans les prises en charge médicamenteuses en addictologie.

Méthodes : Nous avons utilisé une revue de bibliographies par l'intermédiaire de bases de données de PUBMED en utilisant l'algorithme de mots clés suivants : « CANNABIDIOL » AND (« ALCOHOL » OR « TOBACCO » OR « COCAINE » OR « CANNABIS » OR « HEROIN »). La période d'investigation n'était pas limitée. Seul les articles écrits en français et en anglais ont été inclus.

Résultats : Quinze articles correspondant avec l'objectif de la revue ont été inclus. Nous retrouvons 3 articles par drogue étudiée. Les effets potentiels du CBD ont été étudiés dans le sevrage de cinq substances d'abus différentes. Ces dernières ont été choisies en fonction de leur fréquence de consommation dans la population et des limites en terme de traitements. En effet, les soins en addictologie ont un réel intérêt en terme de santé publique. Les rechutes sont la plupart du temps un passage obligé dans le processus de guérison. Néanmoins, il existe peu de thérapeutiques à l'heure actuelle pour limiter ces dites rechutes. Les études concernant l'intérêt du CBD dans le sevrage des SUD retrouvent notamment une diminution des consommations, une abstinence, une baisse des symptômes de sevrage, un effet anxiolytique et ceci sans que le CBD présente des effets indésirables graves ou un potentiel addictif.

Conclusion : Le CBD présenterait un intérêt dans le sevrage des drogues étudiées.

Composition du Jury :

Président : Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseurs : Docteur Abdalla MOSSAD, Docteur Robin RYCKEBUSCH

Directeur de thèse : Docteur Abdalla MOSSAD