



**Programme**

Doctorat en psychiatrie  
et addictologie

**Sujet de recherche**

Étude randomisée contrôlée  
sur le ratio CBD : THC dans  
une population consommatrice  
occasionnelle de cannabis.

**AMANI MAHROUG**

amani.mahroug@umontreal.ca

## Démystifier les bienfaits du CBD

**Le cannabidiol, ou CBD, est un candidat prometteur dans le traitement des troubles anxieux et du sommeil, et dans le soulagement de la douleur. Contrairement au THC, l'un des composants principaux du cannabis, le CBD n'induit pas d'effets psychoactifs altérant la perception. Consommé par un pan de la population québécoise, le CBD occupe un espace important au sein des débats publics en raison des bienfaits qui lui sont conférés, lesquels n'ont cependant pas été pleinement confirmés par la recherche scientifique puisque les études cliniques consensuelles sur le sujet sont trop peu nombreuses.**

En 2023, près de 17 % des Québécoises et Québécois de 15 ans et plus, soit environ un million d'individus, affirmaient avoir consommé du cannabis au cours des 12 mois précédents<sup>1</sup>. Depuis 2018, année de la légalisation du cannabis par le gouvernement fédéral, de nombreux produits sont apparus et continuent d'apparaître sur le marché légal canadien, chacun offrant des concentrations variables des deux composants principaux de la plante de cannabis, soit le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), responsable des effets euphorisants et d'intoxication, et le cannabidiol (CBD), dont plusieurs effets thérapeutiques présumés restent à confirmer.

Au Québec, dans les locaux de la Société québécoise du cannabis (SQDC), les quelque 820 produits de cannabis sont vendus sous forme de gélules, de *gummies*, de ramens ou encore de plantes séchées préroulées ou placées dans un contenant de plastique afin de répondre aux goûts et à l'utilisation désirée de chaque consommateur et consommatrice<sup>2</sup>. Si plusieurs individus consomment du cannabis de manière récréative pour son effet stimulant et euphorisant, une partie de la population se tourne aujourd'hui vers des produits dans lesquels se trouve majoritairement ou uniquement du CBD pour les propriétés thérapeutiques présumées de cette molécule : soulagement de la douleur, amélioration du sommeil, réduction du stress et de l'anxiété<sup>3</sup>. Malgré certaines limites inhérentes à la littérature du fait que les études sur le CBD sont peu nombreuses, plusieurs **méta-analyses\*** basées sur des **essais randomisés contrôlés\*** ont tout de même été réalisées afin de nuancer les bienfaits présumés de cette molécule.

### Le CBD dans l'organisme

Plusieurs systèmes de régulation de l'**homéostasie\***, c'est-à-dire des processus qui assurent l'équilibre de l'organisme, existent dans le cerveau et contribuent à différentes fonctions. L'un d'eux, le système endocannabinoïde, participe à la régulation du sommeil,

**\* Méta-analyse :** étude combinant les résultats de plusieurs recherches cliniques rigoureuses afin de fournir un récapitulatif des effets d'un traitement ou d'une intervention précise. Une méta-analyse permet également de tirer des conclusions plus solides que celles obtenues à partir d'une seule étude.

**\* Essai randomisé contrôlé :** étude clinique où les participantes et les participants sont répartis au hasard dans différents groupes de traitement (randomisation), avec un ou plusieurs groupes recevant le traitement à l'étude et un autre groupe recevant un placebo ou un traitement de comparaison. Les essais randomisés contrôlés sont en grande majorité menés en double aveugle, c'est-à-dire que ni les personnes qui participent à l'étude ni les équipes de recherche ne connaissent le traitement administré.

**\* Homéostasie :** processus biologique par lequel les organismes maintiennent un équilibre interne stable en dépit des changements de l'environnement externe, par exemple un climat tropical ou une alimentation riche en sel. Le maintien de constantes physiologiques comme la température corporelle, le pH sanguin ou la pression artérielle répondent à ce même processus.

## « Selon le dosage et la voie d'administration du cannabis, ces interactions pourraient donc produire de nombreux effets bénéfiques, notamment sur le sommeil, l'inflammation, la douleur et la cognition. »

de l'inflammation, de la douleur, de la cognition, de l'humeur, de l'appétit et de la digestion, mais également au développement pré et postnatal et au bon fonctionnement du système immunitaire<sup>4</sup>. Les endocannabinoïdes, des molécules chimiques grasses (riches en lipides) produites naturellement par le corps humain, figurent parmi les acteurs impliqués dans le système endocannabinoïde. Les deux plus abondants sont l'anandamide et le 2-AG (2-arachidonylglycérol). Ils se fixent à des récepteurs cannabinoïdes, tels que les récepteurs CB1 (*cannabinoid receptor 1*) et CB2 (*cannabinoid receptor 2*), pour exercer leurs effets physiologiques avant d'être recyclés par des enzymes<sup>5</sup>. Ce système neurobiologique n'agit cependant pas de manière solitaire. Il communique avec d'autres systèmes majeurs présents dans le cerveau, entre autres les systèmes **dopaminergiques\*** (qui utilisent la dopamine) ou **sérotoninergiques\*** (qui utilisent la sérotonine)<sup>6</sup>.

Le CBD agit sur le système endocannabinoïde en se liant aux récepteurs cannabinoïdes ou en modulant l'interaction d'autres molécules avec ceux-ci<sup>7</sup>. Selon le dosage et la voie d'administration du cannabis, ces interactions pourraient donc produire de nombreux effets bénéfiques, notamment sur le sommeil, l'inflammation, la douleur et la cognition. Le CBD agirait également sur les émotions en interagissant avec d'autres systèmes régulateurs et avec les neurotransmetteurs associés. Par exemple, dans des modèles animaux présentant une douleur neuropathique, une équipe de recherche internationale a démontré que le CBD diminuait les symptômes d'anxiété et entraînait un effet analgésique en interagissant avec des récepteurs du système sérotoninergique<sup>8</sup>. Le CBD augmenterait aussi la concentration du récepteur anandamide en bloquant sa dégradation par l'enzyme FAAH<sup>9</sup>. L'anandamide est produit dans l'organisme pour soulager la douleur et favoriser la relaxation. En bloquant sa dégradation, le CBD contribuerait donc à prolonger ses effets<sup>10</sup>.

Une revue de la littérature publiée en 2022 par Jag H. Khalsa et ses collègues de l'Université George Washington, lesquels possèdent une expertise multidisciplinaire en troubles de l'usage de substances, en pharmacologie et en microbiologie, a permis d'établir plusieurs constats sur le CBD, dont un concerne ses effets dans l'organisme. En effet, les observations pharmacologiques et moléculaires des 30 dernières années qui portent sur le CBD sont largement documentées, mais surtout

dans le cadre d'**études précliniques\***<sup>11</sup>. Les auteurs énoncent ainsi la nécessité de procéder à davantage d'études *in vivo* chez l'être humain pour valider les interactions du CBD avec les récepteurs cannabinoïdes et d'autres molécules dans le cerveau, et élaborer des directives d'utilisation précises. Contrairement aux études *in vitro*, qui s'effectuent sur des cellules ou des animaux, les études *in vivo* permettent d'observer directement les phénomènes attendus à l'intérieur de l'organisme humain.

### Les bienfaits prouvés

Le CBD fait actuellement l'objet de plusieurs études cliniques afin de valider son utilité dans le traitement de différentes pathologies. Dans un contexte médical, les preuves d'efficacité les plus importantes à ce jour ont été rapportées pour l'épilepsie réfractaire infantile, une forme d'épilepsie diagnostiquée chez l'enfant qui ne répond pas aux médicaments traditionnels, comme les anticonvulsivants et les antiépileptiques. L'épilepsie réfractaire infantile touche environ 30 % des 500 000 enfants atteints d'épilepsie en Amérique du Nord<sup>12</sup>. Le trouble se présente sous trois formes distinctes selon l'âge d'apparition des symptômes : la sclérose tubéreuse de Bourneville (dès la petite enfance), le syndrome de Dravet (enfants de moins d'un an) et le syndrome de Lennox-Gastaut (enfants de trois à cinq ans)<sup>13</sup>. Dans toutes ses formes, l'épilepsie réfractaire infantile se caractérise par des convulsions récurrentes, un retard dans le développement cognitif, des troubles du sommeil et, dans certains cas, des manifestations cutanées telles que des tumeurs bénignes<sup>14</sup>. Les enfants présentant ce trouble peuvent aujourd'hui bénéficier d'un traitement de CBD sous forme orale (solution buvable)

**\* Dopaminergique :** défini par ce qui est influencé par la dopamine, un neurotransmetteur présent dans le cerveau qui est impliqué dans la régulation de l'humeur, la motivation et le plaisir.

**\* Sérotoninergique :** défini par ce qui est influencé par la sérotonine, un neurotransmetteur présent dans le cerveau qui est impliqué dans la régulation de l'humeur, du sommeil et de l'appétit.

**\* Étude préclinique :** étude réalisée sur des cellules ou sur des animaux pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'un traitement potentiel, également appelée « étude fondamentale ».



**« D'autres études cliniques ont également démontré une réduction significative des symptômes de douleur aiguë chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson avec la prise de CBD. »**

approuvé par Santé Canada et commercialisé sous le nom Epidyolex<sup>15</sup>. Dans cette population, le CBD aiderait principalement à diminuer la fréquence des crises de 36 à 49 %<sup>16</sup>.

D'autres études cliniques ont également démontré une réduction significative des symptômes de douleur aiguë chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson avec la prise de CBD<sup>17</sup>. La molécule permettrait aussi de ralentir la progression de la maladie et de réduire les douleurs chroniques<sup>18</sup>.

À l'heure actuelle, le CBD est utilisé dans un contexte précis de traitement, notamment pour des pathologies

telles que la maladie de Parkinson et l'épilepsie réfractaire infantile, pour lesquelles les traitements pharmacologiques de première ligne n'entraînent pas une réduction significative des symptômes ou de la douleur associée. Son administration, majoritairement orale ou sublinguale (sous la langue), nécessite un suivi rigoureux de l'équipe médicale et un dosage adapté à la condition et à la personne (jusqu'à 800 mg pour une capsule de CBD médicale, par rapport aux capsules de 50 mg disponibles à la SQDC).

Les résultats préliminaires sont moins probants en ce qui concerne les indications non reconnues du CBD<sup>19</sup>. D'après le Comité consultatif scientifique sur les produits de santé contenant du cannabis, mis en place par Santé Canada, le CBD pourrait s'avérer efficace dans le traitement à court terme (moins de 30 jours) des symptômes légers associés au stress et à la nervosité<sup>20</sup>. En revanche, le comité souligne le manque de preuves scientifiques et cliniques solides pour conclure à une efficacité dans l'amélioration du sommeil ou le soulagement des douleurs légères. Les études préliminaires indiquent que l'effet du CBD sur le sommeil varierait selon la dose administrée : alors que des doses élevées pourraient aider à dormir, des doses plus faibles retarderaient au contraire l'endormissement<sup>21</sup>. Enfin, lorsque l'anxiété, la douleur et l'insomnie présentent des signes cliniques, la prise de CBD n'est plus appropriée étant donné qu'aucune étude n'a démontré son efficacité comparativement

## « Enfin, l'interaction du CBD avec d'autres médicaments est toujours mal connue, ce qui pourrait présenter des risques lors d'une utilisation non indiquée du composé. »

aux traitements pharmacologiques de première ligne (antidépresseurs, antidouleurs, somnifères)<sup>22</sup>.



### Les limites du CBD

Une zone grise entoure aujourd'hui les effets du CBD, principalement en raison de la difficulté à répliquer et à généraliser les résultats des recherches sur le sujet. Dans un premier temps, les produits de CBD sont différents les uns des autres, notamment en ce qui concerne la quantité de CBD qu'ils contiennent, la présence ou non d'autres composés chimiques retrouvés dans la plante de cannabis (**phytocannabinoïdes\*** et **terpénoïdes\***), la posologie recommandée et la voie d'administration<sup>23</sup>. Par exemple, la prise orale de CBD permet une absorption de seulement 6 % de la molécule, mais jusqu'à 30 % pour une prise par inhalation ou par vaporisation<sup>24</sup>. La prise concomitante de CBD avec un repas riche en gras améliore de son côté l'absorption, la molécule étant soluble dans les lipides<sup>25</sup>. Enfin, l'interaction du CBD avec d'autres médicaments est toujours mal connue, ce qui pourrait présenter des risques lors d'une utilisation non indiquée du composé<sup>26</sup>.

Selon le Comité consultatif scientifique sur les produits de santé contenant du cannabis, une des stratégies clés pour combler le manque de connaissances sur

l'usage thérapeutique du CBD consiste à conduire des études randomisées contrôlées par placebo<sup>27</sup>. Dans son rapport, publié en 2022, le Comité formulait plusieurs recommandations pour mener les essais cliniques sur le CBD. Celles-ci devraient notamment explorer différents dosages pour une même voie d'administration, et les comparer au placebo. Les essais cliniques devraient aussi se concentrer sur un effet précis et mesurable du CBD afin de permettre l'établissement de corrélations et ainsi limiter les **facteurs confondants\***. Une étude pourrait par exemple se concentrer sur le soulagement de la douleur avec ou sans prise concomitante d'un médicament antidouleur, tandis qu'une autre évaluerait uniquement l'amélioration du sommeil. Dans une perspective **intersectionnelle\***, les études à venir devraient également se baser sur un grand nombre d'individus qui représentent la diversité au Canada. En effet, plusieurs groupes de

**\* Phytocannabinoïde :** composé chimique présent naturellement dans la plante de cannabis (comparativement aux endocannabinoïdes, des composés chimiques produits naturellement chez les mammifères). Les phytocannabinoïdes activent les récepteurs cannabinoïdes pour exercer leurs effets.

**\* Terpénoïde :** composé organique retrouvé dans de nombreuses plantes, dont le cannabis, et qui contribue à son arôme et à ses effets pharmacologiques.

**\* Facteur confondant :** variable externe non contrôlée qui interfère avec la relation entre la variable indépendante (celle qui provoque un effet) et la variable dépendante (celle qui est mesurée). Les facteurs confondants peuvent fausser les résultats d'un essai clinique en donnant l'impression d'une association alors que celle-ci est absente. Par exemple, dans une étude évaluant le lien entre l'exposition à un composé chimique et une maladie pulmonaire, la consommation de cigarettes pourrait agir comme un facteur confondant. Si les personnes exposées au composé chimique sont également des fumeurs, déterminer si l'apparition de la maladie pulmonaire est due à l'exposition au composé chimique ou à la cigarette devient alors difficile.

**\* Intersectionnelle :** définit ce qui prend en compte les intersections entre différentes formes de discrimination ou d'oppression (genre, ethnicité, orientation sexuelle, classe sociale, etc.).



**« Plusieurs études cliniques seront nécessaires pour déterminer les indications d'usage du CBD et pour fournir des données probantes sur lesquelles les prescripteurs et prescriptrices pourront se baser. »**

la population sont sous-représentés en recherche clinique, entre autres les personnes âgées, les individus présentant des troubles hépatiques, les populations racisées et autochtones, les femmes enceintes, les enfants et les jeunes adultes, les individus issus de la communauté LGBTQ2+ ou bispirituelle, ainsi que ceux et celles qui souffrent d'un trouble de santé mentale et psychiatrique<sup>28</sup>.

Bien que le CBD soit souvent décrit comme une solution de rechange naturelle par rapport aux autres traitements pharmacologiques, ses effets à long terme demeurent peu connus, particulièrement dans certains groupes populationnels. Le CBD est susceptible de procurer des

effets bénéfiques modérés dans certaines conditions, entre autres lorsqu'il est pris en petite quantité et sur une courte période, et lorsqu'il est prescrit par un ou une professionnelle de la santé ayant évalué au préalable la possibilité d'interactions avec d'autres médicaments. Toutefois, à l'heure actuelle, le CBD ne peut être utilisé en remplacement d'un traitement sous ordonnance. Plusieurs études cliniques seront nécessaires pour déterminer les indications d'usage du CBD et pour fournir des données probantes sur lesquelles les prescripteurs et prescriptrices pourront se baser. Dans le contexte de la récente légalisation du cannabis au Canada et considérant la reconnaissance croissante du potentiel thérapeutique du CBD, les essais cliniques qui combleront cette lacune de connaissances sur le sujet permettront non seulement aux autorités réglementaires et de santé publique d'élaborer des directives précises sur la consommation du CBD et sur ses utilisations, mais aussi d'aider les consommateurs et consommatrices à prendre des décisions d'achat plus éclairées. ©