

# Cannabidiol : état des connaissances

AUTEUR :

P. Hache, département Études et assistance médicales, INRS.

EN  
RÉSUMÉ

Le cannabidiol (CBD) connaît en France un certain essor depuis quelques années : d'une part, dans le domaine commercial, où plusieurs noms sont parfois utilisés pour cette substance (cannabis *light*, chanvre bien-être...), entraînant une certaine confusion avec le cannabis (THC) et, d'autre part, dans le domaine médical, où le cannabis médical contenant du CBD et du THC en quantités variables, est en cours d'expérimentation. Cet article présente l'état des lieux des connaissances sur le CBD, afin de fournir aux membres des équipes pluridisciplinaires des services de prévention et de santé au travail des éléments permettant de comprendre les motifs d'usage de cette molécule et de conseiller les employeurs et les travailleurs sur les mesures de prévention à mettre en œuvre.

## MOTS CLÉS

Substance psychoactive / Suivi médical / Surveillance médicale / Addiction / Toxicomanie

## ORIGINE ET DONNÉES DE PHARMACOLOGIE

Le cannabidiol (CBD) est l'un des nombreux phytocannabinoides produits par la plante *Cannabis sativa*. Parmi ceux-ci, se trouve également le  $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol (THC), appelé couramment « cannabis ».

Le CBD, en association ou non avec du THC, peut être absorbé sous 3 formes : à travers les muqueuses buccales (médicaments, huile de chanvre), par inhalation (médicaments, cigarette électronique, joint) ou par ingestion (médicaments, huile de chanvre, préparation à base de feuilles ou de fleurs...).

Le CBD possède une action sur plusieurs récepteurs dont ceux de la sérotonine et de la dopamine. Il agit également sur les récepteurs endocannabinoides CB1, présents au niveau cérébral, mais avec une affinité très inférieure à celle du THC. Aussi, le CBD ne présente pas les effets psychoactifs du THC [1]. Le CBD agit également sur les récepteurs CB2, prédominants au niveau du système immunitaire, mais présents également dans de nombreux organes (foie, appareil cardiovasculaire...) [2].

La pharmacocinétique du CBD est proche de celle du THC. En cas d'inhalation, un pic plasmatique est observé au bout de 3 à 10 minutes. Une diminution rapide de la concentration plasmatique est observée dans l'heure qui suit [3]. En cas d'ingestion, ce pic plasmatique est atteint au bout de 2 à 4 heures et s'avère moins important qu'en cas d'inhalation [4]. Les taux plasmatiques de CBD sont plus importants lorsque ce dernier est ingéré conjointement à un repas riche en graisses [5].

Le CBD est essentiellement métabolisé par le foie. L'élimination se fait sous forme de métabolites hépatiques et intestinaux, excrétés dans les selles. L'élimination par voie rénale est très faible [6].

Quelques travaux ont évoqué une possible transformation du CBD en THC dans l'organisme. Toutefois, une étude menée chez 8 volontaires a montré que l'inhalation de CBD pur ne se traduit pas par l'apparition de THC ou de l'un de ses métabolites (THC-COOH) dans le sang [7]. En 2022, Alvarez et al. ont confirmé qu'il n'existe pas de métabolisation du CBD en THC dans l'organisme [6]. Les premiers travaux auraient été erronés en raison de l'utilisation de CBD faiblement enrichi en THC.

## Cannabidiol : état des connaissances

### RÉGLEMENTATION

Le CBD pur n'est pas un stupéfiant. En effet, il n'apparaît pas dans l'arrêté du 22 février 1990 modifié fixant la liste des substances classées comme stupéfiants.

L'arrêté du 30 décembre 2021 portant application de l'article R.5132-86 du Code de la santé publique autorise la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale des seules variétés de *Cannabis sativa L.*, dont la teneur en THC n'est pas supérieure à 0,3 % et qui sont inscrites au catalogue commun des variétés des espèces de plantes agricoles ou au catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France.

L'arrêté du 30 décembre 2021 avait également interdit la vente aux consommateurs de fleurs ou de feuilles brutes sous toutes leurs formes, seules ou en mélange avec d'autres ingrédients, leur détention par les consommateurs et leur consommation. Toutefois, le 29 décembre 2022, le Conseil d'État a annulé cette interdiction (décision n° 444887). En effet, il estime que, au vu des connaissances scientifiques actuelles, la consommation des feuilles et fleurs de variétés de cannabis présentant un taux de THC inférieur à 0,3 % ne crée pas de risques pour la santé publique justifiant une mesure d'interdiction générale et absolue de leur commercialisation.

### INDICATIONS ET UTILISATIONS

#### CANNABIS MÉDICAL

Le CBD, seul ou en association avec le THC, possède des effets connus et a des indications thérapeutiques, telles l'épilepsie ou le traitement

des spasticités liées à la sclérose en plaques (SEP). D'autres sont en cours d'études. C'est le cas, par exemple, du rôle du CBD dans le traitement de l'anxiété, ou dans la prise en charge des pratiques addictives [8, 9].

L'Epidyolex® se présente sous forme de solution buvable contenant 100 mg de CBD par millilitre. Il est indiqué, sous certaines conditions, comme adjuvant dans le traitement de certaines épilepsies (syndrome de Lennox-Gastaut, syndrome de Dravet...) chez les patients de 2 ans et plus [10]. La dose initiale recommandée de CBD est de 2,5 mg/kg par prise en 2 prises par jour (soit 5 mg/kg par jour). Au bout d'une semaine, la dose doit être augmentée à une dose d'entretien de 5 mg/kg par prise en 2 prises par jour (soit 10 mg/kg par jour). Suivant le type d'épilepsie, la dose maximale recommandée peut atteindre 12,5 mg/kg par prise en 2 prises par jour (25 mg/kg par jour). À titre d'exemple, la posologie maximale pour un sujet de 70 kg peut donc atteindre 1750 mg par jour. En cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, des posologies plus faibles sont recommandées. En 2020, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré un avis favorable au remboursement de l'Epidyolex® pour 2 indications : en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet, chez les patients de 2 ans et plus [11], et en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus, uniquement en cas d'épilepsie pharmacorésistante [12].

Le Sativex® est une solution pour pulvérisation buccale. Chaque pulvérisation de 100 microlitres délivre des quantités quasi égales de CBD (2,5 mg) et de THC (2,7 mg).

Ce médicament est indiqué dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une SEP chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispasmodiques [13]. Il est utilisé en association avec les traitements antispasmodiques déjà en cours. Une période de titration est nécessaire, avec une augmentation progressive du nombre de pulvérisations réparties entre le matin et l'après-midi. En période d'entretien, la dose médiane observée dans des essais cliniques est de 8 pulvérisations par jour, soit un total de 20 mg de CBD et 21,6 mg de THC. Des doses supérieures à 12 pulvérisations par jour ne sont pas recommandées, ce qui correspond à un maximum de 30 mg de CBD et 32,4 mg de THC. L'administration de Sativex® chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas conseillée, en raison de l'absence de données sur l'accumulation potentielle de THC ou de CBD en cas d'administration prolongée. En 2022, la HAS a rendu un avis favorable au remboursement du Sativex® dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une SEP chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispasmodiques [14]. À l'heure où cet article est rédigé, ce médicament n'est pas disponible en France.

Depuis 2018, une expérimentation est menée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour évaluer la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis médical en France [15]. Cinq indications thérapeutiques ont été retenues :

- douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles (médicamenteuses ou non);
- certaines formes d'épilepsie

sévères et pharmacorésistantes;

- certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ses traitements;

- situations palliatives;

- spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.

Les médicaments utilisés dans cette expérimentation sont différents de l'Epidyolex® et du Sativex®. Ils sont constitués de sommités fleuries de cannabis (fleurs séchées) à vaporiser pour inhalation ou à base d'huiles administrées par voie orale. Différents ratios THC/CBD sont testés : THC dominant, ratio équilibré en THC et CBD, CBD dominant.

## UTILISATIONS NON MÉDICALES

### EFFETS RECHERCHÉS

De nombreuses allégations sont prêtes au CBD. Des études sont en cours pour vérifier certains de ces effets, afin de les différencier d'un effet placebo.

En France, D. Fortin et al. ont mené une enquête en ligne auprès de 1 166 usagers de CBD, dont l'âge médian est de 36 ans [16]. Les résultats montrent que les 4 motifs les plus cités pour la consommation de CBD sont :

- recherche de bien-être (27 %). Au sein de ce groupe (311 personnes), les effets attendus sont :

- diminution du stress (63 %),

- amélioration du sommeil (60 %),

- réduction de l'anxiété ou de la dépression (43 %),

- réduction des douleurs ou de l'inflammation (41 %),

- amélioration de la concentration (16 %);

- traitement d'une maladie ou réduction de ses symptômes (25 %);

- réduction de l'usage de tabac ou d'autres substances (12 %);

- difficultés à s'approvisionner en cannabis (THC) (9 %).

L'inhalation (61 % des personnes interrogées) et l'administration sublinguale (19 %) sont les modes de consommation les plus fréquents.

F. Sauteur a interrogé 36 médecins du travail de Savoie et de Haute Savoie sur les raisons pour lesquelles certains salariés ont un usage de cannabis thérapeutique ou de CBD commercial. Il apparaît que les pathologies ou symptômes en lien avec la prise de ces produits sont variés. Les professionnels de santé au travail rapportent une prédominance de douleurs chroniques (70 %), de troubles du sommeil (45 %), d'anxiété ou autre cause psychiatrique (55 %), de migraine et de stress (5 %) [17].

### POSOLOGIE

Dans le cadre d'un usage sans prescription médicale, N. Authier conseille de chercher progressivement la dose efficace et bien tolérée, en augmentant par palier de 10 mg tous les 2 jours. Pour l'auteur, il est préférable de ne pas dépasser une dose totale quotidienne de 50 mg [18].

Dans l'hypothèse où l'usager souhaiterait dépasser 50 mg par jour de CBD alors qu'il prend concomitamment un traitement médicamenteux, l'Académie nationale de médecine conseille que cette prise soit précédée par la recherche préalable, avec un professionnel de santé (médecin, pharmacien), de possibles interactions médicamenteuses, et ne conduise pas à un arrêt du traitement médicamenteux [19].

Compte-tenu des différentes présentations du CBD (liquides pour cigarette électronique, fleurs, huile...), la quantité peut être parfois difficile à évaluer pour le consommateur. Aussi, l'Académie nationale de médecine conseille que les usagers soient informés sur la dose de CBD (en milligrammes) consommée par prise [19]. Par ailleurs, des

études anglo-saxonnes montrent que le dosage affiché sur les différents types de produits peut ne pas correspondre à la réalité [20, 21].

## EFFETS SECONDAIRES ET INTERACTIONS

### EFFETS SECONDAIRES

Les données rapportées ici se limitent essentiellement aux effets secondaires constatés chez l'homme lors de l'absorption d'Epidyolex® ou de préparations à base de CBD pur. Peu d'études existent sur les effets secondaires du CBD commercial, y compris pour les présentations destinées aux cigarettes électroniques.

Dans une revue de la littérature, Brown et al. rapportent les effets secondaires liés à la prise d'Epidyolex® à une posologie variant de 10 à 20 mg/kg/jour. Parmi eux, il est intéressant de citer la somnolence ou l'insomnie, la diminution de l'appétit, l'apparition d'une diarrhée et l'élévation des transaminases. Chez les patients épileptiques traités par CBD, le risque de pensées suicidaires est plus élevé par rapport au placebo [22]. De manière générale, ces effets secondaires semblent dose-dépendants et peuvent être majorés par la prise concomitante d'anti-épileptiques ou d'autres déprimeurs du système nerveux central tel que l'alcool [23]. Une diminution de la somnolence peut être observée à partir de la 2<sup>e</sup> semaine de traitement. En revanche, en cas de prise épisodique de CBD, notamment dans un cadre non médical, cette somnolence peut survenir régulièrement.

### INTERACTIONS

De nombreuses interactions entre le CBD et des médicaments ou d'autres produits sont rapportées dans la littérature, en raison notamment de

## Cannabidiol: état des connaissances

sa métabolisation par le complexe enzymatique du cytochrome P450. Les exemples ci-dessous sont donnés à titre indicatif et ne sont pas exhaustifs.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le CBD interagit avec certains médicaments anti-épileptiques, ce qui nécessite une surveillance clinique et biologique plus rapprochée. L'association clobazam – CBD peut se traduire par un effet sédatif potentiellement sévère [1].

Des interactions sont également rapportées avec des médicaments psychotropes tels que le lorazépam, les opiacés (méthadone, morphine) et certains antidépresseurs tricycliques (imipramine, trimipramine, desipramine) [24]. D'autres classes sont également concernées, dont les médicaments anti-ulcéreux (cimétidine, inhibiteurs de la pompe à protons) ou les médicaments à visée cardiovasculaire (vérapamil, amiodarone, propranolol...) [22].

### CBD ET ALCOOL

Crockett et al. ont étudié l'impact de l'ingestion d'alcool, de lait ou de repas plus ou moins riches en calories sur la pharmacocinétique du CBD [5]. Dans le groupe alcool, 15 sujets, dont l'âge moyen est de 36,4 ans, ont ingéré 750 mg de CBD pur 5 minutes avant de boire une préparation contenant 40 g d'alcool – soit l'équivalent de 4 verres standards. Par rapport au groupe témoin ayant ingéré uniquement du CBD, l'ingestion concomitante d'alcool entraîne une élévation modeste du taux plasmatique de CBD. Cette élévation est beaucoup plus importante en cas de prise de repas riche en calories.

Consroe et al. ont administré à 10 volontaires du CBD (200 mg), de l'alcool (1g/kg) ou un placebo sous forme des différentes combinaisons [25]. Les auteurs rapportent que l'alcoolémie est plus faible lors

de l'ingestion de CBD et d'alcool par rapport à la prise unique d'alcool. Malgré cela, cette association entraîne une altération significative des performances motrices et psychomotrices, ce qui n'est pas constaté avec le CBD seul.

Enfin, il est utile de préciser que les effets du CBD, en association ou non avec le THC, varient suivant de nombreux facteurs dont le taux effectif de THC, la voie d'absorption, la fréquence et la quantité consommée... Des variations inter-individuelles et le caractère chronique ou non de la consommation interviennent. En effet, les effets peuvent être plus importants chez les nouveaux consommateurs (sommolence par exemple), notamment dans le cas du CBD à visée thérapeutique (Epidyolex®).

## EFFETS SUR LA CONDUITE

Quelques études se sont intéressées à l'impact de la consommation de CBD, avec ou sans THC, sur la conduite. Le **tableau I** synthétise les 7 travaux issus d'une revue de la littérature réalisée sur les bases de données PubMed et ScienceDirect, en fonction de la voie d'absorption. Le retentissement du Sativex® sur la conduite a donné lieu à 2 publications. Etges et al. ont étudié un registre recueillant les informations fournies par les médecins prescrivant du Sativex® au Royaume-Uni, en Allemagne et en Suisse [26]. Au total, les données de 941 patients ont été colligées de 2010 à 2015, ce qui constitue la plus grande base de données avec ce médicament. L'âge moyen des personnes traitées est de 51,2 ans et la durée moyenne de traitement est de 954 jours. Le nombre moyen de pulvérisations de Sativex® par jour est égale à 5,4,

ce qui constitue une dose totale de 13,5 mg de CBD et 14,58 mg de THC sur une journée. Dans cette population, les médecins rapportent que 7 % des patients ont amélioré leur capacité à conduire, tandis que 2 % ont vu leur conduite se dégrader. Pour les auteurs, la réduction de la spasticité ou l'amélioration des fonctions cognitives pourraient éventuellement expliquer les progrès. Toutefois, les auteurs estiment que des études complémentaires sont nécessaires. Freidel et al. ont réalisé des tests psychotechniques chez des patients débutant la prise de Sativex®. Au bout de 4 à 6 semaines de traitement, il n'est pas observé de détérioration des résultats [27].

D'autres travaux ont utilisé comme indicateur la déviation standard de la position latérale du véhicule, appelée également SDLP (*standard deviation of lateral placement*). En effet, plusieurs auteurs utilisent cette donnée pour objectiver les effets de substances psychoactives sur la conduite [33]. En cas de conduite avec une alcoolémie de 0,5 g/L, la SDLP est égale à 2,0 cm. Elle est évaluée à 1,9 cm lorsque le taux sanguin de THC est 8,9 ng/ml [34].

Les résultats (**tableau I**) sont en faveur d'une absence d'effets du CBD sur la conduite en cas d'inhalation, y compris lorsqu'il est faiblement enrichi en THC. En effet, l'étude menée par Arkell et al. montre que l'inhalation de 13,75 mg de CBD pur n'entraîne pas d'augmentation significative de la SDLP [28]. Il en est de même dans le travail de Gelmi et al., où une dose plus importante de CBD est utilisée (83 mg) associée à une faible dose de THC (4,5 mg) [30]. En revanche, comme le montre une autre étude d'Arkell et al., le THC possède un effet dose-dépendant. En effet, lorsque la posologie de THC augmente (125 mg), une déviation significative de la SDLP apparaît durant plusieurs heures [29].

↓ Tableau I

> CBD ET CONDUITE : SYNTHÈSE DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE

	Auteurs, année	Nombre de sujets	Âge moyen (années)	Méthodologie	Résultats
Pulvérisation buccale	Etges T et al., 2016 [26]	941	51,2	Registre, tenu par un laboratoire pharmaceutique, sur les données des patients traités par Sativex® au Royaume-Uni, en Allemagne et en Suisse de 2010 à 2015. Informations fournies par les médecins prescripteurs.	Nombre moyen de pulvérisations par jour : 5,4. Amélioration de la capacité à conduire : 7 % des patients traités. Détérioration de la capacité à conduire : 2 % des patients traités.
	Freidel M et al., 2015 [27]	33	48,1	Instauration d'un traitement par Sativex® chez des patients présentant une sclérose en plaque. Tests psychotechniques de capacité à la conduite au début du traitement et à 4 et 6 semaines.	Nombre moyen de pulvérisations par jour : 5,1 Pas de détérioration des résultats lors des tests
Inhalation	Arkell RT et al., 2020 [28]	26	23,2	Essai clinique chez des usagers de cannabis, avec moins de 2 consommations par semaine. Test de conduite en situation réelle de 40 à 100 minutes et 240 à 300 minutes après chaque inhalation, par vaporisation, de : - THC* seul : 13,75 mg, - THC/CBD** : 13,75/13,75 mg, - CBD seul : 13,75 mg. Indicateur : SDLP***	THC seul et THC/CBD : augmentation significative de SDLP à 40-100 minutes et 240-300 minutes. CBD seul : pas d'augmentation significative de SDLP.
	Arkell RT et al., 2019 [29]	14	27,5	Utilisation durant 30 minutes d'un simulateur de conduite à 30 min et 210 min après chaque inhalation, par bouffées de : - 125 mg de THC (THC 11 % et CBD < 1 %), - 125 mg de THC (THC 11 % et CBD 11 %), - placebo. Indicateur : SDLP	Augmentation significative de SDLP à 30 et 210 minutes avec le THC seul. L'adjonction de CBD est sans effet sur le résultat.
	Gelmi TJ et al., 2021 [30]	33	19 - 31	Réalisation de tests psychotechniques d'aptitude à la conduite, durant la première heure après chaque inhalation d'un joint de : - 83 mg de CBD et 4,5 mg de THC, - placebo.	Pas de différence significative entre le joint de CBD et le placebo lors des tests psychotechniques.
Ingestion	McCartney D et al., 2022 [31]	17	27,9	Tests psychomoteurs et utilisation d'un simulateur de conduite (durant 30 minutes) à 45-75 minutes et 210-240 minutes après l'ingestion de placebo, ou 15, 300 ou 1 500 mg de CBD (absence de THC).	Absence de différence significative entre CBD et placebo.
	Rudisill TM et al., 2023 [32]	40	21,2	Tests psychomoteurs et utilisation d'un simulateur de conduite (durant 35 minutes), à 120 minutes après ingestion de 300 mg de CBD (absence de THC) ou de placebo.	Bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre CBD et placebo, les auteurs rapportent une vitesse de conduite diminuée et un risque de collision plus important sous 300 mg de CBD.

\*THC = Δ9-tétrahydrocannabinol

\*\*CBD = cannabidiol

\*\*\*SDLP = standard deviation of lateral placement (déviatoin standard de la position latérale du véhicule)

D'autres travaux se sont enfin intéressés à l'impact de l'ingestion de CBD pur sur les performances de conduite. Mc Cartney et al. ont observé les performances sur simulateur de conduite de 17 sujets après la prise de 15, 300 ou 1 500 mg de CBD vs placebo [31]. Pour les auteurs, une prise unique de CBD pouvant atteindre 1 500 mg n'altère pas les performances de conduite. Toutefois, ce travail, qui porte sur un petit échantillon, montre une augmentation non significative de

la SDLP durant une épreuve de suivi d'un véhicule (*car following*), 45 à 75 minutes après l'ingestion de CBD, lors de la conduite sur autoroute ou sur une route de campagne soumise au vent. Les auteurs suggèrent donc de mener des études complémentaires. Rudisill et al. ont également observé l'impact de 300 mg de CBD administré par voie orale vs placebo [32]. Ils n'observent pas de modification significative de la SDLP. Toutefois, les auteurs estiment, eux aussi, que des études

complémentaires sont nécessaires pour des doses élevées de CBD. En effet, bien que cela ne soit pas significatif, le risque de collision est 35 % plus élevé dans le groupe CBD que dans le groupe placebo. La dose de 300 mg de CBD *per os* est équivalente à l'une des 2 prises quotidiennes d'Epidyolex® pour une personne de 60 kg. Il est à noter que le résumé des caractéristiques du produit indique, dans son paragraphe consacré aux « Effets sur l'aptitude à la conduire des véhicules et à utiliser

## Cannabidiol : état des connaissances

*des machines*» qu'il est recommandé aux patients de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas acquis suffisamment d'expérience avec le CBD pour pouvoir estimer son influence sur leurs capacités [10].

### CBD : SUBSTANCE PSYCHOACTIVE OU PAS ?

Le caractère psychoactif, ou non, du CBD a donné lieu à de nombreuses discussions en raison, d'une part, des indications thérapeutiques ou des effets recherchés par certains usagers et, d'autre part, des effets secondaires tels que la somnolence. Pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les substances psychoactives sont des substances qui, lorsqu'elles sont ingérées ou administrées dans l'organisme, affectent les processus mentaux, par exemple la perception, la conscience, la cognition, l'humeur et les émotions. Les drogues psychoactives appartiennent à une catégorie plus large de substances psychoactives qui comprend également l'alcool et la nicotine. Le terme « psychoactif » n'implique pas nécessairement l'existence d'une dépendance [35].

En 2015, l'ANSM a publié un avis sur l'évaluation des risques liés à l'inhalation de cigarettes électroniques dont le liquide contient 5% de CBD et moins de 0,025% de THC. Considérant les données disponibles sur le CBD, notamment son action agoniste sur le récepteur 5-HT1A (récepteur sérotoninergique) et ses effets sur la vigilance et le sommeil, l'anxiété ou les symptômes psychotiques, la Commission des stupéfiants et psychotropes a considéré que le CBD possède des effets psychoactifs [36].

En 2018, l'OMS a publié un rapport

sur le CBD. Le Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance a recommandé que les préparations considérées comme du cannabidiol pur (CBD) ne soient pas placées sous contrôle international des drogues, car la substance n'a pas de propriétés psychoactives et ne présente aucun potentiel d'abus ou de dépendance [37].

En 2021, l'Association française des Centres d'addictovigilance a rendu une note intitulée « *Pharmacologie du cannabidiol : points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme* ». Les auteurs confirment que le CBD ne présente pas les effets psychoactifs du THC. Toutefois, le CBD agit sur différents récepteurs cérébraux : récepteurs à la sérotonine 5-HT1A, à la dopamine D2, récepteurs GABA... Pour cette raison, les auteurs considèrent que le CBD est un « *produit psychoactif à part entière* » [38].

En 2022, le Conseil d'État a rendu une décision relative au cannabidiol (n° 444887, cf. « *Réglementation* »). Cette haute juridiction administrative précise « *qu'en l'état des données de la science, si le cannabidiol a des propriétés décontractantes et relaxantes ainsi que des effets anti-convulsivants, il ne présente pas de propriétés psychotropes et il ne comporte pas les mêmes effets indésirables que le delta-9-tétrahydrocannabinol, identifié comme le principal composant psychoactif du cannabis susceptible notamment de faire naître un effet de dépendance* ».

En 2022, l'Académie nationale de médecine a publié un communiqué où elle considère, entre autres, que si le CBD n'est pas addictif, ses effets indésirables méritent d'être mieux connus [19].

En France, actuellement, les différentes formes de CBD disponibles sur le marché non-pharmaceutique contiennent du THC, en raison de contraintes de production. Le THC

étant une substance psychoactive, le mélange CBD + THC devient *in fine* psychoactif. La connaissance du taux ou de la quantité de THC présent dans le produit absorbé peut permettre d'évaluer son retentissement.

### RÔLE DU SERVICE DE PRÉVENTION ET DE SANTÉ AU TRAVAIL

Compte-tenu des raisons pour lesquelles le CBD est consommé et des effets secondaires de type somnolence – notamment lors des premières prises de CBD –, il peut être utile de mettre en place des mesures de prévention, tant sur le plan collectif que lors du suivi de l'état de santé des travailleurs.

#### PRÉVENTION COLLECTIVE

Les conseils que le service de prévention et de santé au travail peut fournir aux acteurs de l'entreprise sont donnés à titre d'exemple et ne sont pas exhaustifs.

#### PRÉVENTION DES FACTEURS FAVORISANT LES CONSOMMATIONS DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES

Il s'agit d'optimiser la prévention des risques professionnels favorisant les pratiques addictives, notamment celle des risques psychosociaux (RPS), des troubles musculosquelettiques (TMS) et des risques liés au travail en horaires atypiques.

#### ENCADREMENT DE LA CONSOMMATION DE CBD SUR LE LIEU DE TRAVAIL

Dans l'entreprise, l'employeur peut, s'il l'estime nécessaire, restreindre, voire interdire, le vapotage de CBD par le biais de son règlement intérieur. Cependant, comme pour toute autre restriction, l'employeur devra pouvoir justifier de l'interdiction

totale au motif que le règlement intérieur ne peut contenir de « dispositions apportant aux droits des personnes et aux libertés individuelles et collectives des restrictions qui ne seraient pas justifiées par la nature de la tâche à accomplir ni proportionnées au but recherché » (article L.1321-3 du Code du travail). Il conviendra donc d'être particulièrement vigilant sur la rédaction de la clause visant à interdire la consommation de CBD sur le lieu de travail. Pour mémoire, les articles L.3513-6 et R.3513-2 du Code de la santé publique contiennent des dispositions relatives à l'interdiction de vapoter, notamment dans des locaux recevant des postes de travail. Par ailleurs, le Conseil d'État, dans sa décision du 5 décembre 2016 (n° 394178), a réglementé les conditions dans lesquelles un employeur peut réaliser un dépistage salivaire de stupéfiants. Or le CBD pur ou les produits commerciaux à base de CBD et contenant moins de 0,3 % de THC ne sont pas des stupéfiants (cf. « Réglementation »). À ce titre, l'employeur ne peut utiliser un test salivaire de dépistage immédiat de CBD. En cas de doute sur une consommation récente de THC chez un travailleur, que cette substance soit ou non associée à du CBD, l'employeur peut effectuer un test salivaire de dépistage immédiat de THC, sous réserve de respecter les dispositions du Conseil d'État.

### ACTIONS DE FORMATION ET D'INFORMATION DES TRAVAILLEURS

Ces actions peuvent porter sur :

- la réglementation en vigueur concernant le CBD vendu en commerce, dont le taux de THC à respecter;
- les éventuelles dispositions du règlement intérieur sur la consommation de CBD et l'interdiction de vapoter ou de fumer;

- les recommandations sur la quantité quotidienne de CBD commercial à ne pas dépasser (inférieure ou égale à 50 mg par jour);
- les risques liés à l'usage de CBD :
  - risque de cancer lorsque les produits à base de CBD sont fumés,
  - interactions médicamenteuses,
  - risque de somnolence pouvant retentir sur les activités à risque dont la conduite de véhicules;
- la mise en garde sur la consommation de CBD en cas de grossesse [10];
- l'organisation des secours au sein de l'entreprise en cas de trouble du comportement chez un travailleur;
- les aides possibles, au sein et en dehors de l'entreprise, pouvant être utiles aux salariés en difficulté avec une substance psychoactive : médecin traitant, médecin du travail, services sociaux, consultations spécialisées en addictologie...

### SUIVI INDIVIDUEL DE L'ÉTAT DE SANTÉ DES TRAVAILLEURS

Lors du suivi individuel de l'état de santé d'un salarié consommant du CBD, il peut être intéressant, de manière non exhaustive :

- de l'interroger sur :
  - le mode d'usage du CBD : voie d'absorption, consommation stable ou croissante, quantité consommée. Cette dernière peut être évaluée, par exemple, en tenant compte du volume ou du poids du produit utilisé et de sa concentration en principe actif,
  - l'indication ou l'effet recherché ainsi que l'usage associé de THC, d'autres substances psychoactives ou de médicaments,
  - l'existence éventuelle de somnolence, d'accidents ou d'autres effets secondaires,
  - le lien pouvant exister entre le travail et la consommation de CBD ou d'autres substances psychoactives. Si tel est le cas, une étude du

poste de travail est à envisager afin de conseiller la mise en place de mesures de prévention;

- de reprendre ou de développer, si nécessaire, les informations citées plus haut (cf. « Actions de formation ou d'information des travailleurs »);
- d'informer le salarié sur la conduite à tenir en cas de somnolence.

### CONCLUSION

Le CBD est une substance dont les applications sont en pleine croissance.

Hormis le cannabis médical, le CBD est commercialisé sous différentes formes, avec différentes concentrations. Ainsi, l'évaluation de ses effets – recherchés ou secondaires – nécessite de tenir compte de nombreux paramètres dont la quantité absorbée, la voie d'absorption, la fréquence de consommation (les effets secondaires de type somnolence semblent moins importants chez les usagers chroniques) et l'association à certains médicaments ou substances psychoactives, dont le THC.

En dehors du contexte thérapeutique, il est préférable de ne pas absorber plus de 50 mg par jour.

Les données en matière de sécurité portent uniquement sur l'aptitude à la conduite automobile. Les tests psychotechniques ou les essais sur simulateur de conduite sont en faveur d'une absence de différence par rapport au placebo lors de l'absorption de CBD pur. Des études complémentaires sont néanmoins nécessaires pour contrôler les effets de cette substance lors de l'ingestion de quantités importantes. Lorsque le CBD est associé à du THC, le retentissement de ce dernier est prépondérant avec un effet dose-dépendant.

Les indications du CBD ou les effets recherchés portent notamment sur

## Cannabidiol : état des connaissances

la diminution des douleurs, l'obtention d'un bien-être, la réduction des effets du stress ou l'amélioration de la qualité du sommeil. Ainsi, il peut être licite, comme pour les autres substances psychoactives, de mettre en œuvre des mesures de

prévention destinées, entre autres, à réduire les facteurs de risque psychosociaux, les facteurs de risque de troubles musculosquelettiques et les risques engendrés par le travail en horaires atypiques.

### BIBLIOGRAPHIE

- 1 | MICALLEF J, BATISSE A, REVOL B - Pharmacologie du cannabidiol : points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme. *Therapies*. 2022; 77 (5) : 585-90.
- 2 | CALVINO B - Le système de signalisation endocannabinoïde : structure, fonction, pharmacologie. *Douleurs Eval Diagn Traitement*. 2021; 22 (2) : 53 -67.
- 3 | MEIER U, DUSSY F, SCHEURER E, MERCER-CHALMERS-BENDER K ET AL. - Cannabinoid concentrations in blood and urine after smoking cannabidiol joints. *Forensic Sci Int*. 2018; 291 : 62–67.
- 4 | BERGERIA CL, SPINDLE TR, CONE EJ, SHOLLER D ET AL. - Pharmacokinetic Profile of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Metabolites in Blood following Vaporization and Oral Ingestion of Cannabidiol Products. *J Anal Toxicol*. 2022; 46 (6) : 583–91.
- 5 | CROCKETT J, CRITCHLEY D, TAYO B, BERWAERTS J ET AL. - A phase 1, randomized, pharmacokinetic trial of the effect of different meal compositions, whole milk, and alcohol on cannabidiol exposure and safety in healthy subjects. *Epilepsia*. 2020; 61 (2) : 267–77.
- 6 | ALVAREZ JC, PELISSIER AL, MURAC P, GOULLÉ JP - Le cannabidiol (CBD) : que faut-il retenir? *Toxicol Anal Clin*. 2022; 34 (4) : 211-14.
- 7 | KINTZ P - Erratum to: Vaping Pure Cannabidiol e-Cigarettes Does Not Produce Detectable Amount of  $\Delta^9$ -THC in Human Blood. *J Anal Toxicol*. 2021; 44 (9) : e3.
- 8 | PAULUS V, BILLIEUX J, BENYAMINA A, KARILA L - Cannabidiol in the context of substance use disorder treatment: A systematic review. *Addict Behav*. 2022; 132 : 107360.
- 9 | GARCÍA-GUTIÉRREZ MS, NAVARRETE F, GASPARYAN A, AUSTRICH-OLIVARES A ET AL. - Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules*. 2020;10 (11) : 1575.
- 10 | EPIDYOLEX. Annexe I. Résumé des caractéristiques du produit. Jazz Pharmaceuticals, 2023 (<https://pp.jazzpharma.com/pi/epidyolex.fr.PI.pdf>).
- 11 | EPIDYOLEX (cannabidiol). Avis de la commission de transparence du 13 mai 2020. Haute Autorité de Santé (HAS), 2020 ([https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3184448/fr/epidyolex-cannabidiol](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184448/fr/epidyolex-cannabidiol)).
- 12 | EPIDYOLEX 100 mg/ml (cannabidiol). Avis de la commission de transparence du 01 décembre 2021. Haute Autorité de Santé (HAS), 2021 ([https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3308700/fr/epidyolex-100-mg/ml-cannabidiol](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3308700/fr/epidyolex-100-mg/ml-cannabidiol)).
- 13 | SATIVEX : résumé des caractéristiques du produit. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 2020 (<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0362905.htm>).
- 14 | SATIVEX (cannabis (feuille et fleur de) riche en tétrahydrocannabinol). Traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques. Avis de la commission de transparence du 20 juillet 2022. Haute Autorité de Santé (HAS), 2022 ([https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3361559/fr/sativex-cannabis-feuille-et-fleur-de-riche-en-tetrahydrocannabinol-traitement-des-symptomes-lies-a-une-spasticite-moderee-a-severe-due-a-une-sclerose-en-plaques](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3361559/fr/sativex-cannabis-feuille-et-fleur-de-riche-en-tetrahydrocannabinol-traitement-des-symptomes-lies-a-une-spasticite-moderee-a-severe-due-a-une-sclerose-en-plaques)).
- 15 | Cadre et mise en œuvre de l'expérimentation du cannabis médical. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 2023 (<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-l-expérimentation-du-cannabis-medical>).
- 16 | FORTIN D, DI BEO V, MASSIN S, BISIYOU Y ET AL. - Reasons for using cannabidiol: a cross-sectional study of French cannabidiol users. *J Cannabis Res*. 2021; 3 (1) : 46.
- 17 | SAUTEUR F - Salariés consommateurs de cannabis ou de ses dérivés dans un but thérapeutique : retours d'expériences de médecins du travail par le biais d'un questionnaire, rappel de la législation, propositions de suivi. Mémoire pour l'obtention du DIU Pratiques Médicales en Santé au Travail pour les collaborateurs médecins. Saint Etienne : Université Jean Monnet ; 2021 : 42 p.
- 18 | AUTHIER N - Le petit livre du CBD. Paris : First Editions ; 2022 : 160 p.
- 19 | Cannabidiol : ce que vous devez oser demander et savoir. Communiqué du 8 décembre 2022. Académie Nationale de Médecine, 2022 (<https://www.academie-medecine.fr/cannabidiol-ce-que-vous-devez-osser-demander-et-savoir/>).
- 20 | DUNN K, TAYLOR A, TURFUS S - A review of cannabidiol-containing electronic liquids. Current regulations and labelling accuracy. *Drug Test Anal*. 2021; 13 (8) : 1490-98.

- 21 | PAVLOVIC R, NENNA G, CALVI L, PANSERI S ET AL. - Quality Traits of “Cannabidiol Oils”: Cannabinoids Content, Terpene Fingerprint and Oxidation Stability of European Commercially Available Preparations. *Molecules*. 2018; 23 (5): 1230.
- 22 | BROWN JD, WINTERSTEIN AG - Potential Adverse Drug Events and Drug–Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med*. 2019; 8 (7): 989.
- 23 | HUESTIS MA, SOLIMINI R, PICHINI S, PACIFICI R ET AL. - Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*. 2019; 17 (10): 974-89.
- 24 | BALACHANDRAN P, ELSOHLY M, HILL KP - Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review. *J Gen Intern Med*. 2021; 36 (7): 2074-84.
- 25 | CONSROE P, CARLINI EA, ZWICKER AP, LACERDA LA - Interaction of cannabidiol and alcohol in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 1979; 66 (1): 45-50.
- 26 | ETGES T, KARIOLA K, GRINT T, TAYLOR A ET AL. - An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland who have been prescribed Sativex® (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray. *Ther Clin Risk Manag*. 2016; 12: 1667-75.
- 27 | FREIDEL M, TIEL-WILCK K, SCHREIBER H, PRECHTL A ET AL. - Drug-resistant MS spasticity treatment with Sativex® add-on and driving ability. *Acta Neurol Scand*. 2015; 131 (1): 9-16.
- 28 | ARKELL TR, VINCKENBOSCH F, KEVIN RC, THEUNISSEN EL ET AL. - Effect of Cannabidiol and  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol on Driving Performance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020; 324 (21): 2177-86.
- 29 | ARKELL TR, LINTZERIS N, KEVIN RC, RAMAEKERS JG ET AL. - Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019; 236 (9): 2713-24.
- 30 | GELMI TJ, WEINMANN W, PFÄFFLI M - Impact of smoking cannabidiol (CBD)-rich marijuana on driving ability. *Forensic Sci Res*. 2021; 6 (3): 195-207.
- 31 | MCCARTNEY D, SURAEV AS, DOOHAN PT, IRWIN C ET AL. - Effects of cannabidiol on simulated driving and cognitive performance: A dose-ranging randomised controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2022; 36 (12): 1338-49.
- 32 | RUDISILL TM, INNES KK, WEN S, HAGGERTY T ET AL. - The Effects of Cannabidiol on the Driving Performance of Healthy Adults: A Pilot RCT. *AJPM Focus*. 2023; 2 (1): 100053.
- 33 | BROOKS-RUSSEL A, BROWN T, FRIEDMAN K, WROBEL J ET AL. - Simulated driving performance among daily and occasional cannabis users. *Accid Anal Prev*. 2021; 160: 106326.
- 34 | HARTMAN RL, BROWN TL, MILAVETZ G, SPURGIN A ET AL. - Cannabis effects on driving lateral control with and without alcohol. *Drug Alcohol Depend*. 2015; 154: 25–37.
- 35 | Drugs (psychoactive). World Health Organization (WHO) ([https://www.who.int/health-topics/drugs-psychoactive#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/drugs-psychoactive#tab=tab_1)).
- 36 | Commission des stupéfiants et psychotropes. Séance n° 11. Compte-rendu de la séance du 25 juin 2015. Approuvé le 17 décembre 2015. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 2015 ([https://archiveansm.integra.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/cb8b10c6376934718a4566efa72ddf5.pdf](https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cb8b10c6376934718a4566efa72ddf5.pdf)).
- 37 | Cannabidiol. In: WHO Expert Committee on Drug Dependence: fortieth report. WHO Technical Report Series 1013. World Health Organization (WHO), 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/279948>).
- 37 | MICALLEF J, BATISSE A, REVOL B - Pharmacologie du Cannabidiol: Points de vigilance, conséquences et risques chez l’homme. *Addictovigilance*, 2021 ([https://www.drogues.gouv.fr/sites/default/files/2022-01/pharmacologie\\_cbd\\_vf\\_-\\_dec\\_2021\\_0.pdf](https://www.drogues.gouv.fr/sites/default/files/2022-01/pharmacologie_cbd_vf_-_dec_2021_0.pdf)).