

**Titre :** L'usage du cannabidiol dans le sport : une bonne idée ?

**Title:** Cannabidiol in sport: A good idea ?

**Titre court :** Cannabidiol et Sport.

**Short Title:** Cannabidiol and Sport.

**Auteurs :**

F-X Gamelin<sup>1</sup>, S Berthoin<sup>1</sup>, G Cuvelier<sup>2</sup>, A Mendes<sup>1</sup>, A Anthierens<sup>1</sup>, E Heyman<sup>1</sup>.

**Affiliations :**

1 : Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, EA 7369 - URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France

Eurasport. 413 rue Eugène Avinée. 59120 Loos. France

2 : Laboratoire de l'Exercice et du Mouvement, Haute École Provinciale de Hainaut (HEPH)-Condorcet, Tournai, Belgique.

**Auteur correspondant :**

François-Xavier Gamelin

Tél : + 33 (0)3 74 00 82 01

Fax : -

Email : [Francois-xavier.gamelin@univ-lille.fr](mailto:Francois-xavier.gamelin@univ-lille.fr)

**Résumé:**

**Objectifs :** Dans cet article, nous souhaitons faire le point sur les différentes propriétés du cannabidiol (CBD) potentiellement intéressantes pour le sportif. **Actualités :** Le CBD est, avec le  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, l'un des phytocannabinoïdes les plus abondants du *Cannabis Sativa* L. Avec la levée de l'interdiction en 2018 du CBD par l'Agence Mondiale Anti-dopage, il est probable que les sportifs se tournent davantage vers les produits au CBD dérivés du *Cannabis Sativa* L. **Perspectives et Projets :** Des études précliniques sur le CBD ont **montré** des effets anxiolytiques, analgésiques, anti-inflammatoires, neuroprotecteurs mais également sur le sommeil. Ces propriétés pourraient être intéressantes dans la gestion des blessures, des commotions, de l'anxiété et des troubles du sommeil. **Si le CBD paraît être une molécule sûre, les effets secondaires indésirables existent bel et bien et notamment pour les produits non réglementés.** **Conclusion :** Le manque de preuves scientifiques et le trop peu d'études cliniques appliquées aux sportifs ne permettent pas, pour le moment, de recommander l'utilisation du CBD aux athlètes.

**Mots-clés :** anti-inflammatoire, anxiolytique, cannabis, exercice, neuroprotecteur.

**Abstract:**

**Objectives:** In this paper, we wish to review the different properties of cannabidiol (CBD) that could be interesting for athletes. **News:** CBD is one of the most abundant phytocannabinoids, with  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, in *Cannabis Sativa* L. The World Anti-Doping Agency removed CBD from the list of prohibited substances in or out of competition since 2018. With this decision, athletes may be interested to use CBD products derived from *Cannabis Sativa* L.. **Prospects and project:** Preclinical studies highlighted anxiolytic, analgesic, anti-inflammatory, neuroprotective properties and also beneficial effects on sleep. This can make CBD interesting for the management of injury, commotion, anxiety and sleep disturbances in athlete population. However, if CBD appears relatively safe, it can induce side effects and mostly when using non-medicinal products. **Conclusion:** Unfortunately, scientific evidences are scarce and no clinical data are available to recommend appropriately CBD use in athlete population.

**Key words:** anti-inflammatory, anxiolytic, cannabis, exercise, neuroprotective



**Titre :** L'usage du cannabidiol dans le sport : une bonne idée ?

**Title:** Cannabidiol in sport: A good idea ?

**Résumé:**

Objectifs : Dans cet article, nous souhaitons faire le point sur les différentes propriétés du cannabidiol (CBD) potentiellement intéressantes pour le sportif. Actualités : Le CBD est, avec le  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, l'un des phytocannabinoïdes les plus abondants du *Cannabis Sativa* L. Avec la levée de l'interdiction en 2018 du CBD par l'Agence Mondiale Anti-dopage, il est probable que les sportifs se tournent davantage vers les produits au CBD dérivés du *Cannabis Sativa* L. Perspectives et Projets : Des études précliniques sur le CBD ont **montré** des effets anxiolytiques, analgésiques, anti-inflammatoires, neuroprotecteurs mais également sur le sommeil. Ces propriétés pourraient être intéressantes dans la gestion des blessures, des commotions, de l'anxiété et des troubles du sommeil. Si le CBD paraît être une molécule sûre, les effets secondaires indésirables existent bel et bien et notamment pour les produits non réglementés. Conclusion : Le manque de **preuves** scientifiques et le trop peu d'études cliniques appliquées aux sportifs ne permettent pas, pour le moment, de recommander l'utilisation du CBD aux athlètes.

**Mots-clés :** anti-inflammatoire, anxiolytique, cannabis, exercice, neuroprotecteur.

**Abstract:**

Objectives: In this paper, we wish to review the different properties of cannabidiol (CBD) that could be interesting for athletes. News: CBD is one of the most abundant phytocannabinoids, with  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, in *Cannabis Sativa* L. The World Anti-Doping Agency removed CBD from the list of prohibited substances in or out of competition since 2018. With this decision, athletes may be interested to use CBD products derived from *Cannabis Sativa* L.. Prospects and project: Preclinical studies highlighted anxiolytic, analgesic, anti-inflammatory, neuroprotective properties and also beneficial effects on sleep. This can make CBD interesting for the management of injury, commotion, anxiety and sleep disturbances in athlete population. However, if CBD appears relatively safe, it can induce side effects and mostly when using non-medicinal products. Conclusion: Unfortunately, scientific evidences are

scarce and no clinical data are available to recommend appropriately CBD use in athlete population.

**Key words:** anti-inflammatory, anxiolytic, cannabis, exercise, neuroprotective

## 1. Introduction

Le cannabis est le terme générique faisant référence à la plante *cannabis sativa* L (*C sativa* L) mais également à ses produits dérivés tels que ses composés chimiques psychoactifs, ses fibres ou encore ses graines [1]. Ces produits dérivés sont généralement à usage médicinal ou récréatif pour ses éléments chimiques, industriel pour le textile et le bâtiment avec ses fibres, mais aussi alimentaire grâce à ses graines [1].

Bien que cette plante soit utilisée depuis des millénaires, elle et ses composés n'ont fait l'objet de recherches qu'assez tardivement. Ce n'est qu'avec la découverte de son principal composant psychoactif, le  $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta 9$ -THC) en 1964 et la mise en évidence de système endocannabinoïde à partir de 1988 [2] que le nombre de recherches en lien avec le cannabis n'a cessé de progresser. Ces 10 dernières années, cette tendance s'est amplifiée grâce à la mise en évidence de son potentiel médicinal et à la modification de la législation sur sa distribution et son utilisation dans certains pays.

Le *C sativa* L contient plus de 545 composés connus dont plus de 100 phytocannabinoïdes, composés naturels isolés de la plante ayant la particularité d'interagir avec le système endocannabinoïde [3]. Il contient également des alcanes, des sucres, des composés azotés et des flavonoïdes le rendant intéressant pour une utilisation médicinale [4]. Parmi ces phytocannabinoïdes, le  $\Delta 9$ -THC et le cannabidiol (CBD) sont actuellement les plus étudiés.

Dans le domaine du sport, les phytocannabinoïdes provenant du cannabis et les cannabinoïdes synthétiques ~~et notamment le  $\Delta 9$ -THC~~ sont inscrits sur la liste des produits interdits en compétition par l'Agence Mondiale Antidopage (AMA) depuis 2004 [5]. Pour l'AMA, les phytocannabinoïdes répondent à au moins deux des trois critères de définition des substances interdites c'est à dire augmenter la performance, présenter une nocivité pour la santé du sportif et être contraire à l'esprit sportif. Toutefois, il existe très peu de données sur l'utilisation du cannabis et des cannabinoïdes dans le cadre de la performance physique et sportive pour conclure d'un effet positif ou négatif [6]. Malgré ce manque de connaissance sur de potentiels liens entre cannabis et performance et malgré ses effets délétères reconnus

sur la santé physique, mentale et sociale [7], son utilisation ~~du~~ par les sportifs à des fins ergogéniques existe bel et bien [8]. Avec la levée de l'interdiction en 2018 du CBD par l'AMA, il est probable que les sportifs se tournent davantage vers ce phytocannabinoïde extrait du cannabis. En effet certains sportifs ont recours à cette molécule pour ses allégations thérapeutiques généralement peu vérifiées pour améliorer leur récupération [9]. Cette récente modification laisse maintenant le champ libre à son utilisation par les athlètes. Dans cet article, nous souhaitons d'une part faire le point sur les propriétés du CBD qui pourraient trouver leurs applications dans le domaine l'activité physique et sportive, et d'autre part informer sur les risques liés à l'utilisation de cette molécule par le sportif.

## 2. Le cannabidiol

Le CBD est l'un des phytocannabinoïdes les plus abondants dans le *C sativa* L avec le  $\Delta^9$ -THC [10]. Au contraire du  $\Delta^9$ -THC, le CBD ne ~~serait~~ pas toxique et présente des propriétés pharmacologiques intéressantes pour un usage médical. Certaines études précliniques et cliniques ont observé que cette molécule pouvait avoir des effets anxiolytiques, anti-inflammatoires ou neuroprotecteurs avec l'avantage de présenter peu de risques d'apparition d'effets secondaires graves [11]. D'ailleurs, les consommateurs de CBD l'utilisent généralement pour ces propriétés médicinales [12].

Le CBD a été isolé pour la première fois en 1940 et sa structure a été caractérisée en 1963 [13,14]. Dans la plante, le CBD est synthétisé sous la forme carboxylée (acide cannabidiolique) [15]. Son extraction peut se faire par l'utilisation de solvant ou par fluide supercritique à partir de la fleur [16]. Le CBD se retrouve également sous forme synthétique produit à partir notamment de l'olivitol [16]. Actuellement de nombreuses études préclinique[12]spécifient pas l'origine du CBD et ne permettent pas de faire la distinction entre le CBD extrait de la plante ou le CBD synthétique [17]. Il est néanmoins important de garder en tête que selon l'origine du CBD (naturel ou synthétique), ses propriétés pourraient être différentes [18].

Dans le commerce, le CBD se retrouve sous forme d'extraits végétaux ou dans différents produits comme des huiles, des sprays, des pilules, des teintures, des e-liquides ou encore des baumes [12]. En fonction de ses formes d'utilisation et de ses voies d'administration, la biodisponibilité du CBD peut varier [19]. Cette dernière ainsi que les concentrations plasmatiques maximales (C<sub>max</sub>) augmentent généralement de manière dose-dépendante [19]. C<sub>max</sub> est atteint plus rapidement par injection intraveineuse, inhalation ou en fumant

comparativement à des administrations orales ou oromucosales [19]. Par exemple, l'administration par aérosol permet d'obtenir des concentrations plasmatiques maximales en 2,35 heures [20] contre 3 minutes en fumant des cigarettes contenant du CBD [21].

Le CBD peut modifier l'activité du système endocannabinoïde bien qu'il ait très peu d'affinité pour les récepteurs cannabinoïdes 1 et 2 (CB1 et CB2, respectivement) [22–24]. En effet, il peut jouer sur l'activité de ces récepteurs à la fois comme modulateur allostérique négatif CBD [23,24] mais aussi en augmentant les taux endogènes d'anandamide (AEA) [25], l'un des principaux endocannabinoïdes.

Le CBD a d'autres cibles que le système endocannabinoïde. Il est capable d'activer les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> impliqués dans les mécanismes de douleur, de dépression et d'anxiété [26]. Le récepteur vanilloïde TRPV1 impliqué dans les hyperalgésies inflammatoires est également activé par le CBD qui peut ensuite le désensibiliser [25]. Il se lie et active également le récepteur nucléaire PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor) impliqué dans le métabolisme du glucose, le stockage des lipides, l'adipogenèse et les processus anti-inflammatoires [27].

### 3. Propriétés anti-inflammatoires et analgésiques

Dès les années 1980, les premières études *in vitro* démontrent les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques du CBD par ses actions sur les cellules et les médiateurs impliqués dans l'inflammation et l'hyperalgésie [28,29]. Ce n'est que quelques années plus tard que ces propriétés ont été confirmées par de nombreuses études précliniques [30]. De manière non exhaustive, le CBD module directement ou indirectement des récepteurs impliqués dans l'inflammation comme les CB2 [31], les TRPV1. [32], les PPAR $\gamma$  [33], [34,35] ou encore le récepteur à l'adénosine A2A [36]. Le CBD diminue d'ailleurs différents marqueurs de l'inflammation tels que certaines cytokines, les prostaglandines E2 (PGF2), l'activité des cyclooxygénases (COX), le monoxyde d'azote (NO), la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène mais aussi l'œdème associé à l'inflammation [34,35].

Le CBD a montré des propriétés analgésiques intéressantes dans des modèles d'étude de l'inflammation et de la douleur chronique par ses effets sur des récepteurs impliqués dans la nociception tels que les 5-HT<sub>1A</sub> et les TRPV1 [26,37,38]

Au regard de ces études, les athlètes pourraient utiliser ce phytocannabinoïde pour lutter contre l'inflammation et la douleur lors de blessures et réduire l'apparition d'œdèmes. **Le CBD**

1 pourrait compléter l'arsenal thérapeutique généralement préconisé dans la gestion des  
2 blessures tel que les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, les opioïdes et  
3 corticostéroïdes [39]. Malgré le manque d'études cliniques sur l'utilité du CBD dans le  
4 traitement des blessures chez le sportif, quelques données laissent entrevoir la possibilité de  
5 son usage pour les cas d'arthrose, de douleurs musculaires d'apparition retardée (DOMS), ou  
6 encore de commotions cérébrales et des lésions liées au surmenage parfois associées à des  
7 douleurs neuropathiques.  
8

9 Sur un modèle animal d'arthrose par l'utilisation de mono-iodoacétate de sodium, l'injection  
10 intra-articulaire de CBD (300µg) réduisait la phase inflammatoire aigue, par une diminution  
11 du roulement et de l'adhésion des leucocytes ainsi que de l'hyperémie synoviale [37]. De plus,  
12 pour ce même modèle, le CBD était capable d'inhiber différentes voies de la douleur. Les  
13 auteurs ont observé une inhibition de la sensibilité mécanique des nocicepteurs au niveau de  
14 l'articulation, une diminution de l'inflammation et de la dégénération articulaire ainsi que de  
15 l'allodynie ou l'hyperalgésie ; deux phénomènes induits par une sensibilisation centrale  
16 consécutive de la douleur neuropathique [37]. Pour ce modèle, les effets anti-inflammatoires  
17 impliquaient à la fois les récepteurs CB2 et TRPV1 alors que l'effet antalgique était en partie  
18 dépendant de ce dernier [37]. Cela confirme la capacité du CBD à lier ce médiateur de  
19 l'hyperalgésie et à le désensibiliser comme l'avait montré préalablement Bisogno et al. [25] *in*  
20 *vitro* en 2001. Cette propriété pourrait être intéressante dans la prise en charge des DOMS  
21 puisque le TRPV1 est impliqué dans ces sensations musculaires désagréables consécutives à  
22 un exercice intense ou inhabituel . [40]. Les causes de ces douleurs d'apparition retardée sont  
23 généralement attribuées à des dommages au niveau des fibres musculaires liés à  
24 l'inflammation, au stress oxydant, à la production du facteur de croissance nerveuse (NGF) et  
25 du facteur neurotrophe dérivé de la glie (GDNF) par les fibres musculaires et/ou les cellules  
26 satellites entraînant une sensibilisation des fibres nerveuses nociceptives de type C via  
27 notamment les TRPV1 [40,41]. Ainsi, à partir de ses différentes propriétés (anti-oxydantes,  
28 analgésiques et anti-inflammatoires), le CBD pourrait atténuer le stress oxydant,  
29 l'inflammation et l'œdème musculaire rencontrés après un exercice intense ou inhabituel et  
30 par conséquent diminuer l'apparition des douleurs. Néanmoins, très récemment, il a été  
31 montré que le CBD ne permettait pas de diminuer les douleurs perçues suite à un exercice  
32 traumatisant [42] et pouvait même aggraver la perte de force 24h après l'exercice malgré  
33 l'amélioration des marqueurs sanguins de dommages musculaires [43].  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65



1 L'utilisation du CBD serait également intéressante dans la gestion des blessures de  
2 surmenage. Ce type de blessure comme les tendinites peut être caractérisé par une  
3 inflammation chronique, la production et la persistance de dérivés réactifs de l'oxygène [44]  
4 associées parfois à des douleurs chroniques ou neuropathiques [45] caractérisées par une  
5 hyperalgésie ou une allodynie [46]. Une fois encore, il n'existe pas à notre connaissance  
6 d'études cliniques dans ce domaine. Néanmoins des données précliniques suggèrent que le  
7 CBD permettrait de gérer les douleurs neuropathiques par ses actions sur les récepteurs  
8 impliqués dans les voies nociceptives : les TRPV1 et 5-HT<sub>1A</sub> [47–50]. Ces données montrent  
9 que le CBD peut réduire significativement l'allodynie ou l'hyperalgésie à différents niveaux. Il  
10 atténue notamment l'élévation de la densité microgliale dans la corne dorsale de la moelle  
11 épinière, un phénomène qui joue un rôle important dans la facilitation de la douleur [50]. Le  
12 CBD peut également avoir un effet analgésique par la modulation de l'activité de la substance  
13 grise périaqueducule au niveau du mésencéphale, zone clé dans les voies descendantes de la  
14 douleur [51]. Le CBD va également diminuer la composante émotionnelle de la douleur par  
15 ses actions au niveau de la partie rostrale du cortex cingulaire [49] et de la corne dorsale du  
16 noyau raphé [26].

#### 31 **4. Propriétés anxiolytiques.**

32 Comme le reste de la population, les athlètes peuvent être sujets à l'anxiété ou à des peurs  
33 injustifiées [52]. Ces réponses émotionnelles sont causées par la crainte d'un danger potentiel  
34 ou par un danger imminent [52]. Elles permettent de répondre à un stimulus aversif mais  
35 peuvent conduire à des troubles anxieux lorsqu'elles sont exprimées de manière inappropriée  
36 dans des conditions bénignes [52]. Dans le but d'améliorer la performance, les athlètes ont  
37 besoin d'être dans un état d'anxiété « optimal » [53]. Malheureusement, quand cela devient  
38 un trait de personnalité, l'anxiété devient inversement corrélée à la performance [54] et  
39 pourrait augmenter le risque de blessure [55]. La gestion de l'anxiété avant, pendant, ou après  
40 les compétitions est donc indispensable chez les athlètes pour éviter les troubles anxieux  
41 délétères pour la performance ou la récupération. Dans ce contexte, l'utilisation du CBD  
42 pourrait être intéressante par ses propriétés anxiolytiques. En effet, elles ont été mises en  
43 évidence par des études précliniques se basant sur des modèles animaux d'anxiété [56–58]  
44 mais aussi chez l'homme [59,60]. Le CBD est capable d'atténuer l'anxiété perçue avant, lors et  
45 après une situation anxiogène à des doses comprises entre 200 et 400 mg [59,60]. Ces

probables effets thérapeutiques sont généralement attribués à l'activation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et/ou à une potentialisation de l'activité du système endocannabinoïde par une inhibition de la recapture ou de l'élimination de l'AEA au niveau de régions cérébrales impliquées dans l'anxiété telles que les structures limbiques et le cortex paralimbique [59,61]. Il est également intéressant de noter que quelques études ont mis en évidence la capacité du CBD à moduler les processus de mémorisation des peurs. Dans un modèle animal de schizophrénie, le CBD permettait d'altérer le processus de conditionnement à la peur [62] et de faciliter celui d'extinction chez l'homme sain après inhalation (32 mg de CBD) [63]. Ces études soulignent l'utilité potentielle du CBD pour des athlètes confrontés à des situations propices à l'acquisition de peurs telles que l'apprentissage d'une nouvelle habileté à risque, ou des situations de peur conditionnée par une blessure ou une mauvaise expérience. Une fois de plus ces effets dépendraient des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et CB1 [62].

## 5. Propriétés neuroprotectrices

Les commotions cérébrales appartiennent aux blessures liées aux des pratiques sportives ou de loisirs. Aux États-Unis plus de 4 millions de commotions par an ont été rapportées dans le cadre de ces pratiques [64]. Dans le rugby professionnel, elles représentent généralement 20% des blessures contractées lors des matchs officiels [65]. Ces commotions cérébrales résultent d'un impact direct ou indirect au niveau de la tête et sont considérées comme un traumatisme cranio-cérébral léger (TCCL) [66]. Après une telle blessure, les individus développent parfois des signes ou des symptômes transitoires comme une fatigue, des maux de tête, des vertiges, une altération de la mémoire, des difficultés de concentration ou encore de l'irritabilité [64].

Les TCCL produisent une cascade d'évènements complexes tels qu'une excitotoxicité par le glutamate, une perturbation de l'homéostasie calcique, des dysfonctions mitochondriales, une inflammation, des augmentations de la production de radicaux libres et de la peroxydation lipidique, des lésions axonales diffuses et de l'apoptose [67]. De nouveau, la littérature scientifique reste trop rare sur l'usage du CBD dans le traitement des TCCL pour conclure sur son efficacité. Néanmoins, Bélardo et al. [68] ont récemment montré, sur un modèle murin de TCCL, qu'un gavage répété avec 30 µl d'huile de graine de chanvre contenant 10% de CBD avait un effet bénéfique sur les troubles du comportement (douleur, agressivité, comportement dépressif) associés aux TCCL. Ces auteurs ont également observé que ce

1 traitement permettait de normaliser les niveaux extracellulaires de glutamate et d'acide  $\gamma$ -  
2 aminobutyrique (GABA) et de réduire l'excitotoxicité au niveau du cortex préfrontal médial.  
3 Ces résultats sont intéressants pour la gestion de TCCL compte-tenu des risques de  
4 complications neurologiques à long terme telle que l'encéphalopathie traumatique chronique  
5 (ETC) [69]. L'ETC est une maladie neurodégénérative notamment provoquée par la répétition  
6 des TCCL [69]. Elle est caractérisée par un déclin progressif de la mémoire et des fonctions  
7 cognitives, la dépression, des comportements suicidaires, des troubles du contrôle des  
8 impulsions agressives et parfois une démence comparable à la maladie d'Alzheimer [69]. L'ECT  
9 partage d'ailleurs avec cette maladie certaines caractéristiques [70]. On retrouve dans ces 2  
10 maladies la présence au niveau cérébral de dégénérescences neurofibrillaires, de plaques  
11 amyloïdes, d'un stress oxydant et d'une inflammation chronique . [70]. Dans des modèles  
12 cellulaires d'étude de la maladie d'Alzheimer, le CBD s'est montré efficace pour diminuer la  
13 mort cellulaire induite par l'accumulation de plaques amyloïdes [71] et inhiber  
14 l'hyperphosphorylation de la protéine tau responsable des dégénérescences neurofibrillaires  
15 [72]. Le CBD a également diminué le stress oxydant et la neuro-inflammation via les voies de  
16 signalisation canoniques des protéines Wnt impliquées dans le contrôle de l'homéostasie  
17 neuronale et l'activation des PPAR $\gamma$  [73]. Ces propriétés, sur des marqueurs de la maladie  
18 d'Alzheimer et communs avec l'ECT, mettent en perspective le potentiel thérapeutique du  
19 CBD pour la gestion des ECT suite à des pratiques sportives à risques. Cependant, un fois de  
20 plus, il est nécessaire de mener des études cliniques dans ce domaine afin de confirmer cette  
21 hypothèse.

## 6. Effets sur le cycle veille-sommeil

22 Dès 1970, des auteurs ont observé chez l'homme que le CBD pouvait agir sur le cycle veille-  
23 sommeil. [74]. Cela n'est pas surprenant au regard de l'implication du système  
24 endocannabinoïde dans la régulation de ce cycle [75]. Chez le rongeur, les études sur le CBD  
25 sont assez contradictoires mais il semble qu'il puisse jouer sur l'hypothalamus et les noyaux  
26 du raphé, des structures cérébrales impliquées dans la régulation de la vigilance et du sommeil  
27 [76]. Généralement, on retrouve après utilisation du CBD chez l'animal, une augmentation du  
28 temps total de sommeil [77] ou une augmentation du temps de veille [76]. Chez l'homme, les  
29 rares études disponibles laissent penser que le CBD a des effets sur le cycle veille sommeil  
30 uniquement chez l'individu présentant des troubles du sommeil. En effet, chez le sujet sain, le

CBD ne semble pas modifier le temps total de sommeil ni les différentes phases du sommeil [78]. Par contre, chez des personnes insomniaques ou séditées au  $\Delta 9$ -THC, il est possible d'observer des modifications du cycle veille-sommeil [74,79]. Ces modifications de cycle semblent dépendre de la présence de troubles (insomnie, somnolence) mais également de la dose de CBD administrée. Ainsi, Carlini et al. [74] ont observé une augmentation du temps de sommeil avec une seule dose de 160 mg de CBD chez des sujets insomniaques alors que Nicholson et al. [79] ont rapporté une augmentation du temps d'éveil après l'administration de 15 mg par spray oromucosal chez des individus sous  $\Delta 9$ -THC. Les individus semblent réagir de manière bi phasique avec un effet stimulant pour de faibles doses et un effet sédatif avec des fortes doses qui facilitent l'endormissement comme c'est le cas chez l'animal [80].

Malgré le manque d'études et de données sur les effets du CBD sur le cycle veille sommeil, les quelques résultats cités précédemment mettent en évidence l'intérêt de cette molécule pour la gestion des troubles du sommeil chez le sportif. En effet, certains sports tels que les courses d'ultra-endurance nécessitent d'augmenter le temps de veille pour être performant. [81]. Dans ce cas-là, l'utilisation d'une faible dose de CBD pourrait être pertinente. Mais il existe aussi de nombreuses situations anxiogènes dans la vie du sportif où un effet sédatif et anxiolytique du CBD pourrait être recherché afin d'éviter les pertes de sommeil et ses impacts négatifs sur les fonctions cognitives et physiologiques qui à terme diminuent la performance [82]. Néanmoins, avec les quelques études et le peu de données disponibles dans la littérature scientifique, il n'est pas envisageable pour l'instant de faire des recommandations pour les athlètes dans ce domaine.

## 7. Limites

Toutes les études précliniques précédemment citées ont mis en évidence des propriétés potentiellement intéressantes du CBD pour la performance sportive. Néanmoins, même si le CBD semble être une molécule prometteuse, il est trop prématuré de conseiller son utilisation pour plusieurs raisons.

La première concerne le manque de données cliniques sur l'utilisation du CBD chez l'homme. Les différentes propriétés évoquées dans ce papier proviennent majoritairement d'études précliniques sur la cellule ou l'animal. Ces résultats doivent donc être pris avec la plus grande précaution et ne peuvent pas être généralisables à l'homme. D'ailleurs les 2 seules études disponibles sur l'utilisation du CBD chez l'homme dans le domaine de l'exercice n'ont pas pu

1 prouver l'efficacité de cette molécule. Il est même envisageable que le CBD puisse influencer  
2 négativement la performance par sa capacité à moduler le métabolisme [83], et des systèmes  
3 physiologiques très impliqués lors de l'exercice comme les systèmes cardiovasculaire [84] ou  
4 musculo-squelettique [85,86]. D'ailleurs par ses propriétés inhibitrices sur l'activité des COX,  
5 des consommations aiguës ou régulières de CBD pourraient interférer avec les adaptations à  
6 long terme induites par l'exercice comme c'est parfois le cas avec les anti-inflammatoires non-  
7 stéroïdiens classiquement utilisés en médecine du sport [87].  
8

9 De plus, l'efficacité du CBD par rapport à d'autres médicaments ou compléments alimentaires  
10 déjà utilisés chez le sportif n'a pas été étudiée. Il se peut que le CBD ne soit pas aussi efficace  
11 et entraîne des effets indésirables plus importants que les molécules conventionnelles. Même  
12 si certains auteurs concluent que le CBD est une molécule plutôt sûre [11], les effets  
13 indésirables existent bel et bien. Les études disponibles chez l'homme, et qui concernent  
14 principalement des patients atteints de formes graves d'épilepsie pour lesquelles le CBD est  
15 prescrit en tant que médicament, observent fréquemment des effets indésirables comme des  
16 modifications du comportement (sédation, somnolence, grande fatigue, léthargie), des  
17 troubles gastro-intestinaux (diarrhée, vomissement), et une potentielle hépatotoxicité, [88].  
18 Il faut également avertir les utilisateurs que le CBD pourrait altérer leur fertilité [89] et avoir à  
19 hautes doses des effets tératogènes [90]. Néanmoins, les produits disponibles sur le marché  
20 hors médicament contiennent généralement des quantités moindres de CBD et seraient  
21 susceptibles d'entraîner moins d'effets secondaires [91]. Mais cela n'exclut pas la possibilité  
22 d'effets indésirables graves. Un cas d'intoxication a déjà été rapporté avec l'utilisation de  
23 bonbons au CBD [92]. Il est possible que ces effets secondaires soient dus au CBD mais  
24 également aux autres molécules pouvant rentrer dans la composition des produits  
25 notamment pour ceux non considérés comme des médicaments. La vente et la production  
26 des produits contenant du CBD ne sont pas réglementées dans de nombreux pays. Beaucoup  
27 de préparations censées contenir du CBD, facilement disponibles via internet, n'ont pas été  
28 cliniquement approuvées ou contrôlées. Il n'est pas rare de trouver des quantités de CBD  
29 différentes par rapport aux valeurs indiquées par le vendeur ou le producteur [93]. De même,  
30 la pureté du produit peut être falsifiée notamment par la présence concomitante de  $\Delta^9$ -THC  
31 [93]. Il est donc possible d'avoir une présence ou des concentrations supérieures de ce  
32 composé par rapport aux spécifications affichées sur le produit [93]. Cela peut mener à une  
33 intoxication au  $\Delta^9$ -THC [94] ou à un contrôle antidopage positif à cette molécule et aux autres  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

cannabinoïdes interdits [95]. La composition du produit est donc un élément important à prendre en compte lors de l'utilisation du CBD et notamment avec les produits dit « full spectrum » (i.e. CBD à spectre complet). Ces derniers sont issus de l'extraction de l'ensemble des cannabinoïdes de la plante et donc peuvent contenir des traces de  $\Delta^9$ -THC mais surtout les autres cannabinoïdes qui restent toujours interdits en compétition par l'AMA [95].

L'utilisation de CBD synthétique pourrait être une solution mais elle est également problématique. Il a été montré que les différentes formes de CBD synthétiques n'avaient pas exactement les mêmes propriétés que le CBD naturel [91] et pouvaient être potentiellement plus dangereuses que la forme dérivée de la plante comme c'est régulièrement le cas avec les cannabinoïdes synthétiques [96].

Le dosage et les voies d'administration du CBD constituent également une problématique essentielle à prendre en compte lors de son utilisation. Les effets désirés semblent être dépendants de la dose administrée et malheureusement la littérature scientifique est rare sur les pharmacocinétiques du CBD. Les essais cliniques futurs doivent donc se concentrer sur la définition des doses et des voies d'administration adaptées aux effets thérapeutiques recherchés. De plus, le CBD peut interagir avec d'autres traitements et induire des interactions médicamenteuses potentiellement délétères [11].

Finalement, comme nous l'avons mentionné précédemment, la régulation et la législation concernant le cannabis et le CBD sont très différentes selon les pays et changent régulièrement. Alors que le CBD est légal dans certains pays en tant que médicament ou complément alimentaire, il est illégal dans d'autres. En France, sauf quelques exceptions spécifiques, tous les produits extraits du cannabis et plus particulièrement de sa fleur sont interdits et par conséquent le CBD également (Article R5181 du Code de la Santé Publique). Ainsi en fonction de la législation en vigueur du pays où l'athlète utilise le CBD, et même si la AMA l'a retiré de la liste des substances interdites, ce dernier peut être en infraction (avec la réglementation locale).

Il est donc important d'alerter les athlètes et leur entourage sur ces différents points et les risques potentiels liés à l'utilisation des produits à base de CBD et notamment par la présence de THC et des autres cannabinoïdes (naturels ou synthétiques) moins connus mais toujours interdits par l'AMA.

## 8. Conclusion

De nombreuses études précliniques font état des propriétés du CBD avec notamment des effets analgésiques, anti-inflammatoires, anxiolytiques, neuroprotecteurs ou encore sur le cycle veille-sommeil. C'est pour ces différentes propriétés que cette molécule attise de plus en plus la curiosité des sportifs et de leur entourage pour la gestion des blessures, de l'anxiété et du stress ou encore des troubles du sommeil. Malheureusement, le manque d'études cliniques appliquées à l'exercice physique, les problèmes de réglementation et de contrôle des produits contenant du CBD, ainsi que les différentes législations selon les pays ne permettent pas actuellement d'approuver son utilisation et encore moins de fournir des recommandations adaptées et sûres pour chaque individu. Afin de pallier ce manque, il est nécessaire de mener à bien des essais cliniques sur l'utilisation du CBD chez le sportif et ses propriétés potentiellement ergogéniques.

## Références

- [1] Small E. Classification of Cannabis sativa L.: In relation to agricultural, biotechnological, medical and recreational utilization. Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology, Springer International Publishing; 2017, p. 1–62.
- [2] Mechoulam R, Hanuš LO, Pertwee R, Howlett AC. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. Nature Reviews Neuroscience 2014;15:757–64.
- [3] ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of Cannabis sativa L. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 2017;103:1–36.
- [4] Ebbert JO, Scharf EL, Hurt RT. Medical Cannabis. Mayo Clinic Proceedings 2018;93:1842–7.
- [5] Huestis MA, Mazzoni I, Rabin O. Cannabis in sport: Anti-doping perspective. Sports Medicine 2011;41:949–66.
- [6] Trinh K v., Diep D, Robson H. Marijuana and Its Effects on Athletic Performance: A Systematic Review. Clinical Journal of Sport Medicine 2018;28:350–7.
- [7] Hall W, Degenhardt L. The adverse health effects of chronic cannabis use. Drug Testing and Analysis 2014;6:39–45.
- [8] Brisola-Santos MB, Gallinaro JG de M e., Gil F, Sampaio-Junior B, Marin MCD, de Andrade AG, et al. Prevalence and correlates of cannabis use among athletes—A systematic review. American Journal on Addictions 2016;25:518–28.

- [9] Kasper AM, Andy Sparks S, Hooks M, Skeer M, Webb B, Nia H, et al. High prevalence of cannabidiol use within male professional rugby union and league players: A quest for pain relief and enhanced recovery. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 2020;30:315–22.
- [10] Solymosi K, Kofalvi A. Cannabis: A Treasure Trove or Pandora's Box? *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 2016;17.
- [11] Iffland K, Grotenhermen F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2017;2:139–54.
- [12] Corroon J, Phillips JA. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2018;3:152–61.
- [13] Mechoulam R, Shvo Y. Hashish-I. The structure of Cannabidiol. *Tetrahedron* 1963;19:2073–8.
- [14] Adams R, Hunt M. Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marijuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I. *Journal of the American Chemical Society* 1940;62:196–200.
- [15] Wang M, Wang YH, Avula B, Radwan MM, Wanas AS, van Antwerp J, et al. Decarboxylation Study of Acidic Cannabinoids: A Novel Approach Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography/Photodiode Array-Mass Spectrometry. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2016;1:262–71.
- [16] Mechoulam R, Hanuš L. Cannabidiol: An overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: Chemical aspects. *Chemistry and Physics of Lipids*, vol. 121, *Chem Phys Lipids*; 2002, p. 35–43.
- [17] Sholler DJ, Huestis MA, Amendolara B, Vandrey R, Cooper ZD. Therapeutic potential and safety considerations for the clinical use of synthetic cannabinoids. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2020;199:173059.
- [18] Morales P, Reggio PH, Jagerovic N. An overview on medicinal chemistry of synthetic and natural derivatives of cannabidiol. *Frontiers in Pharmacology* 2017;8:422.
- [19] Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. *Frontiers in Pharmacology* 2018;9.
- [20] Guy GW, Flint ME. A single centre, placebo-controlled, four period, crossover, tolerability study assessing, pharmacodynamic effects, pharmacokinetic characteristics and cognitive profiles of a single dose of three formulations of Cannabis Based Medicine Extracts (CBMEs) (GWPD9901), (see abstract). *Journal of Cannabis Therapeutics* 2003;3:35–77.



- [21] Ohlsson A, Lindgren J -E, Andersson S, Agurell S, Gillespie H, Hollister LE. Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biological Mass Spectrometry* 1986;13:77–83.
- [22] Thomas A, Baillie GL, Phillips AM, Razdan RK, Ross RA, Pertwee RG. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB 1 and CB 2 receptor agonists in vitro. *British Journal of Pharmacology* 2007;150:613–23.
- [23] Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British Journal of Pharmacology* 2015;172:4790–805.
- [24] Martínez-Pinilla E, Varani K, Reyes-Resina I, Angelats E, Vincenzi F, Ferreiro-Vera C, et al. Binding and signaling studies disclose a potential allosteric site for cannabidiol in cannabinoid CB2 receptors. *Frontiers in Pharmacology* 2017;8.
- [25] Bisogno T, Hanuš 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. *British Journal of Pharmacology* 2001;134:845–52.
- [26] de Gregorio D, McLaughlin RJ, Posa L, Ochoa-Sanchez R, Enns J, Lopez-Canul M, et al. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain* 2019;160:136–50.
- [27] O’Sullivan SE, Sun Y, Bennett AJ, Randall MD, Kendall DA. Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta. *European Journal of Pharmacology* 2009;612:61–8.
- [28] White HL, Tansik RL. Effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on phospholipase and other enzymes regulating arachidonate metabolism. *Prostaglandins and Medicine* 1980;4:409–17.
- [29] Formukong EA, Evans AT, Evans FJ. Analgesic and antiinflammatory activity of constituents of *Cannabis sativa* L. *Inflammation* 1988;12:361–71.
- [30] Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: A review of their effects on inflammation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2015;23:1377–85.
- [31] Castillo A, Tolón MR, Fernández-Ruiz J, Romero J, Martinez-Orgado J. The neuroprotective effect of cannabidiol in an in vitro model of newborn hypoxic-ischemic brain damage in mice is mediated by CB2 and adenosine receptors. *Neurobiology of Disease* 2010;37:434–40.
- [32] Hegde VL, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Role of Myeloid-derived suppressor cells in amelioration of experimental autoimmune hepatitis following activation of TRPV1 receptors by cannabidiol. *PLoS ONE* 2011;6.

- [33] Esposito G, Scuderi C, Valenza M, Togna GI, Latina V, de Filippis D, et al. Cannabidiol reduces A $\beta$ -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR $\gamma$  involvement. *PLoS ONE* 2011;6.
- [34] Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreanos E, Mechoulam R, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000;97:9561–6.
- [35] Costa B, Colleoni M, Conti S, Parolaro D, Franke C, Trovato AE, et al. Oral anti-inflammatory activity of cannabidiol, a non-psychoactive constituent of cannabis, in acute carrageenan-induced inflammation in the rat paw. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2004;369:294–9.
- [36] Carrier EJ, Auchampach JA, Hillard CJ. Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: A mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006;103:7895–900.
- [37] Philpott HT, O'Brien M, McDougall JJ. Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. *Pain* 2017;158:2442–51.
- [38] Costa B, Giagnoni G, Franke C, Trovato AE, Colleoni M. Vanilloid TRPV1 receptor mediates the antihyperalgesic effect of the nonpsychoactive cannabinoid, cannabidiol, in a rat model of acute inflammation. *British Journal of Pharmacology* 2004;143:247–50.
- [39] Vaso M, Weber A, Tscholl PM, Junge A, Dvorak J. Use and abuse of medication during 2014 FIFA World Cup Brazil: A retrospective survey. *BMJ Open* 2015;5.
- [40] Mizumura K, Taguchi T. Delayed onset muscle soreness: Involvement of neurotrophic factors. *Journal of Physiological Sciences* 2016;66:43–52.
- [41] Hotfiel T, Freiwald J, Hoppe MW, Lutter C, Forst R, Grim C, et al. Advances in Delayed-Onset Muscle Soreness (DOMS): Part I: Pathogenesis and Diagnostics. *Sportverletzung-Sportschaden* 2018;32:243–50.
- [42] Cochrane-Snyman KC, Cruz C, Morales J, Coles M. The Effects of Cannabidiol Oil on Noninvasive Measures of Muscle Damage in Men. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2021;Publish Ah.
- [43] Isenmann E, Veit S, Diel P. Effects Of Cannabidiol Supplementation On The Skeletal Muscle Regeneration After Intensive Resistance Training. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2020;52:766–766.

- [44] Aicale R, Tarantino D, Maffulli N. Overuse injuries in sport: A comprehensive overview. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2018;13.
- [45] Paul van Wilgen CP, Keizer D. Neuropathic Pain Mechanisms in Patients with Chronic Sports Injuries: A Diagnostic Model Useful in Sports Medicine? *Pain Medicine* 2011;12:110–7.
- [46] Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: Clinical manifestations and mechanisms. *The Lancet Neurology* 2014;13:924–35.
- [47] Costa B, Trovato AE, Comelli F, Giagnoni G, Colleoni M. The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology* 2007;556:75–83.
- [48] Jesus CHA, Redivo DDB, Gasparin AT, Sotomaior BB, de Carvalho MC, Genaro K, et al. Cannabidiol attenuates mechanical allodynia in streptozotocin-induced diabetic rats via serotonergic system activation through 5-HT1A receptors. *Brain Research* 2019;1715:156–64.
- [49] Genaro K, Fabris D, Arantes ALF, Zuardi AW, Crippa JAS, Prado WA. Cannabidiol is a potential therapeutic for the affective-motivational dimension of incision pain in rats. *Frontiers in Pharmacology* 2017;8.
- [50] Toth CC, Jedrzejewski NM, Ellis CL, Frey WH. Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain. *Molecular Pain* 2010;6.
- [51] Maione S, Piscitelli F, Gatta L, Vita D, de Petrocellis L, Palazzo E, et al. Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anaesthetized rats through several mechanisms of action. *British Journal of Pharmacology* 2011;162:584–96.
- [52] Papagianni EP, Stevenson CW. Cannabinoid Regulation of Fear and Anxiety: an Update. *Current Psychiatry Reports* 2019;21.
- [53] Turner PE, Raglin JS. Variability in precompetition anxiety and performance in college track and field athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1996;28:378–85.
- [54] Halvari H, Gjesme T. Trait and state anxiety before and after competitive performance. *Perceptual and Motor Skills* 1995;81:1059–74.
- [55] Kolt GS, Kirkby RJ. Injury, Anxiety, and Mood in Competitive Gymnasts. *Perceptual and Motor Skills* 1994;78:955–62.
- [56] Campos AC, Ortega Z, Palazuelos J, Fogaça M v., Aguiar DC, Díaz-Alonso J, et al. The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal

neurogenesis: Involvement of the endocannabinoid system. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2013;16:1407–19.

- [57] Fogaça M v., Campos AC, Coelho LD, Duman RS, Guimarães FS. The anxiolytic effects of cannabidiol in chronically stressed mice are mediated by the endocannabinoid system: Role of neurogenesis and dendritic remodeling. *Neuropharmacology* 2018;135:22–33.
- [58] Campos AC, Ferreira FR, Guimarães FS. Cannabidiol blocks long-lasting behavioral consequences of predator threat stress: Possible involvement of 5HT1A receptors. *Journal of Psychiatric Research* 2012;46:1501–10.
- [59] de Souza Crippa JA, Zuardi AW, Garrido GEJ, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, et al. Effects of Cannabidiol (CBD) on Regional Cerebral Blood Flow. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:417–26.
- [60] Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimaraes FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *Journal of Psychopharmacology* 1993;7:82–8.
- [61] Lee JLC, Bertoglio LJ, Guimarães FS, Stevenson CW. Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. *British Journal of Pharmacology* 2017;174:3242–56.
- [62] Levin R, Almeida V, Fiel Peres F, Bendlin Calzavara M, Derci da Silva N, Akimi Suiama M, et al. Antipsychotic Profile of Cannabidiol and Rimonabant in an Animal Model of Emotional Context Processing in Schizophrenia. *Current Pharmaceutical Design* 2012;18:4960–5.
- [63] Das RK, Kamboj SK, Ramadas M, Yogan K, Gupta V, Redman E, et al. Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. *Psychopharmacology* 2013;226:781–92.
- [64] Broglio SP, Eckner JT, Surma T, Kutcher JS. Post-concussion cognitive declines and symptomatology are not related to concussion biomechanics in high school football players. *Journal of Neurotrauma* 2011;28:2061–8.
- [65] Gardner AJ, Quarrie KL, Iverson GL. The epidemiology of sport-related concussion: What the rehabilitation clinician needs to know. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy* 2019;49:768–78.
- [66] McCrory P, Meeuwisse W, Dvořák J, Aubry M, Bailes J, Broglio S, et al. Consensus statement on concussion in sport—the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *British Journal of Sports Medicine* 2017;51:838–47.
- [67] Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Current understanding of neuroinflammation after traumatic brain injury and cell-based therapeutic opportunities. *Chinese Journal of Traumatology - English Edition* 2018;21:137–51.

- [68] Belardo C, Iannotta M, Boccella S, Rubino RC, Ricciardi F, Infantino R, et al. Oral cannabidiol prevents allodynia and neurological dysfunctions in a mouse model of mild traumatic brain injury. *Frontiers in Pharmacology* 2019;10.
- [69] Lakhan SE, Kirchgessner A. Chronic traumatic encephalopathy: The dangers of getting “dinged.” *SpringerPlus* 2012;1:1–14.
- [70] Turner RC, Lucke-Wold BP, Robson MJ, Lee JM, Bailes JE. Alzheimer’s disease and chronic traumatic encephalopathy: Distinct but possibly overlapping disease entities. *Brain Injury* 2016;30:1279–92.
- [71] Iuvone T, Esposito G, Esposito R, Santamaria R, di Rosa M, Izzo AA. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on  $\beta$ -amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *Journal of Neurochemistry* 2004;89:134–41.
- [72] Esposito G, Scuderi C, Savani C, Steardo L, de Filippis D, Cottone P, et al. Cannabidiol in vivo blunts  $\beta$ -amyloid induced neuroinflammation by suppressing IL-1 $\beta$  and iNOS expression. *British Journal of Pharmacology* 2007;151:1272–9.
- [73] Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, Vallée JN. Effects of cannabidiol interactions with Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and PPAR $\gamma$  on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer’s disease. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 2017;49:853–66.
- [74] Carlini EA, Cunha JM. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *Journal of Clinical Pharmacology* 1981;21.
- [75] Vaughn LK, Denning G, Stuhr KL, de Wit H, Hill MN, Hillard CJ. Endocannabinoid signalling: Has it got rhythm? *British Journal of Pharmacology* 2010;160:530–43.
- [76] Murillo-Rodriguez E, Sarro-Ramirez A, Sanchez D, Mijangos-Moreno S, Tejeda-Padron A, Poot-Ake A, et al. Potential Effects of Cannabidiol as a Wake-Promoting Agent. *Current Neuropharmacology* 2014;12:269–72.
- [77] Monti JM. Hypnoticlike effects of cannabidiol in the rat. *Psychopharmacology* 1977;55:263–5.
- [78] Linares IMP, Guimaraes FS, Eckeli A, Crippa ACS, Zuardi AW, Souza JDS, et al. No acute effects of Cannabidiol on the sleep-wake cycle of healthy subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Frontiers in Pharmacology* 2018;9.
- [79] Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2004;24:305–13.

- [80] Chagas MHN, Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC, MacHado-De-Sousa JP, Hirotsu C, et al. Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. *Journal of Psychopharmacology* 2013;27:312–6.
- [81] Poussel M, Laroppe J, Hurdiel R, Girard J, Poletti L, Thil C, et al. Sleep Management Strategy and Performance in an Extreme Mountain Ultra-marathon. *Research in Sports Medicine* 2015;23:330–6.
- [82] Fullagar HHK, Skorski S, Duffield R, Hammes D, Coutts AJ, Meyer T. Sleep and Athletic Performance: The Effects of Sleep Loss on Exercise Performance, and Physiological and Cognitive Responses to Exercise. *Sports Medicine* 2015;45:161–86.
- [83] Ramlugon S, Levendal RA, Frost CL. Time-dependent effect of phytocannabinoid treatments in fat cells. *Phytotherapy Research* 2018;32:1080–9.
- [84] Ali RM, al Kury LT, Yang KHS, Qureshi A, Rajesh M, Galadari S, et al. Effects of cannabidiol on contractions and calcium signaling in rat ventricular myocytes. *Cell Calcium* 2015;57:290–9.
- [85] Iannotti FA, Pagano E, Moriello AS, Alvino FG, Sorrentino NC, D’Orsi L, et al. Effects of non-euphoric plant cannabinoids on muscle quality and performance of dystrophic mdx mice. *British Journal of Pharmacology* 2019;176:1568–84.
- [86] Kogan NM, Melamed E, Wasserman E, Raphael B, Breuer A, Stok KS, et al. Cannabidiol, a major non-psychotropic cannabis constituent enhances fracture healing and stimulates lysyl hydroxylase activity in osteoblasts. *Journal of Bone and Mineral Research* 2015;30:1905–13.
- [87] Lundberg TR, Howatson G. Analgesic and anti-inflammatory drugs in sports: Implications for exercise performance and training adaptations. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2018;28:2252–62.
- [88] Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Current Neuropharmacology* 2019;17:974–89.
- [89] Carvalho RK, Santos ML, Souza MR, Rocha TL, Guimarães FS, Anselmo-Franci JA, et al. Chronic exposure to cannabidiol induces reproductive toxicity in male Swiss mice. *Journal of Applied Toxicology* 2018;38:1215–23.
- [90] Carty DR, Thornton C, Gledhill JH, Willett KL. Developmental Effects of Cannabidiol and  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol in Zebrafish. *Toxicological Sciences : An Official Journal of the Society of Toxicology* 2018;162:137–45.
- [91] Chesney E, McGuire P, Freeman TP, Strang J, Englund A. Lack of evidence for the effectiveness or safety of over-the-counter cannabidiol products. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 2020;10:204512532095499.

- [92] Bass J, Linz DR. A Case of Toxicity from Cannabidiol Gummy Ingestion. *Cureus* 2020;12.
- [93] Bonn-Miller MO, Loflin MJE, Thomas BF, Marcu JP, Hyke T, Vandrey R. Labeling accuracy of cannabidiol extracts sold online. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2017;318:1708–9.
- [94] Lachenmeier DW, Habel S, Fischer B, Herbi F, Zerbe Y, Bock V, et al. Are side effects of cannabidiol (CBD) products caused by tetrahydrocannabinol (THC) contamination? *F1000Research* 2020;8:1394.
- [95] Mareck U, Fusshöller G, Geyer H, Huestis MA, Scheiff AB, Thevis M. Preliminary data on the potential for unintentional antidoping rule violations by permitted cannabidiol (CBD) use. *Drug Testing and Analysis* 2020.
- [96] Cushing D, Joseph B. Synthetic cannabinoids severely elevate amino transferase levels. Natural cannabidiol does not. 2018 ; 2: 1-13..

Nous tenons à remercier une fois de plus l'expertise fournie. Celle-ci a permis de préciser le document et améliorer sa qualité. Nous espérons avoir répondu aux demandes de l'expert.

1) page 2, ligne 48. Pourquoi utiliser le conditionnel ? Si le cannabis est sur la liste des interdictions de l'AMA, c'est bien qu'il répond au moins à 2 des 3 critères d'inclusion. C'est une réalité, pas une possibilité.

En effet, l'emploi du conditionnel n'est pas judicieux. D'ailleurs nous avons légèrement modifié certaines phrases du paragraphe car tous les phytocannabinoides et cannabinoides synthétiques sont interdits par l'AMA hormis le CBD.

*« Dans le domaine du sport, les phytocannabinoides provenant du cannabis et les cannabinoides synthétiques ~~et notamment le Δ9-THC~~ sont inscrits sur la liste des produits interdits en compétition par l'Agence Mondiale Antidopage (AMA) depuis 2004 (Huestis et al., 2011). Pour l'AMA, les phytocannabinoides répondent à au moins deux des trois critères de définition des substances interdites c'est à dire augmenter la performance, présenter une nocivité pour la santé du sportif et être contraire à l'esprit sportif ».... « Avec la levée de l'interdiction en 2018 du CBD par l'AMA, il est probable que les sportifs se tournent davantage vers ce phytocannabinoides extrait du cannabis. En effet certains sportifs ont recours à cette molécule pour ces allégations thérapeutiques généralement peu vérifiées pour améliorer leur récupération (Kasper et al., 2020). »*

2) page 3, lignes 1-2. Pourquoi la levée de l'interdiction du CBD dans la liste de l'AMA conduirait à une augmentation de la consommation de cannabis ?

Par cette phrase nous ne parlons pas de la consommation de la plante en tant que telle mais surtout une augmentation de la consommation de CBD tiré du cannabis. Il est tout de même envisageable que cet intérêt déborde sur d'autres phytocannabinoides issus du cannabis et le cannabis en lui-même.

Nous avons modifié la phrase : ».... « Avec la levée de l'interdiction en 2018 du CBD par l'AMA, il est probable que les sportifs se tournent davantage vers ce phytocannabinoides extrait du cannabis. En effet certains sportifs ont recours à cette molécule pour ces allégations thérapeutiques généralement peu vérifiées pour améliorer leur récupération (Kasper et al., 2020). »

3) page 3, lignes 10-12. Cette manière de présenter les objectifs semble d'une part un peu biaisée (en parlant de propriétés « potentiellement intéressantes »), et présente d'autre d'emblée des conclusions.

Nous voulions à la base modérer notre propos sur les bénéfices du cbd. Nous avons essayé de rendre l'objectif de notre travail plus neutre :

*Dans cet article, nous souhaitons d'une part faire le point sur les propriétés du CBD qui pourraient trouver leurs applications dans le domaine l'activité physique et sportive, et d'autre part informer sur les risques liés à l'utilisation de cette molécule par le sportif.*

4) page 5, lignes 1-4. Une liste de classes de médicaments est ici reportée ici comme ayant des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques. Cependant on ne voit pas comment le CBD pourrait être une alternative à des substances pharmacologiques aux effets aussi puissants que les opioïdes ou les glucocorticoïdes.

Votre remarque est très pertinente. En effet, il n'est pas été montré que le CBD avait des effets aussi puissants que les antalgiques ou anti inflammatoires classiques. Nous avons donc modifié la phrase : « Le CBD pourrait compléter l'arsenal thérapeutique généralement préconisé dans la gestion des blessures tels que les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, les opioïdes et corticostéroïdes (Vaso et al., 2015) ».

Néanmoins il a été montré dans des populations dépendantes aux opiacés l'utilisation du CBD permettait de diminuer la dépendance et le recours à ce type d'antalgique.

5) page 11, lignes 38-42. Il est important de revenir ici, chez les sportifs, sur le risque possible d'association du CBD avec le THC dans les formes de CBD extraites du cannabis. Ce risque est important dans le cadre de la lutte contre le dopage.

Nous en parlons déjà dans un paragraphe précédent : « De même, la pureté du produit peut être falsifiée notamment par la présence concomitante de Δ9-THC [90]. Il est donc possible d'avoir une présence ou des concentrations supérieures de ce composé par rapport aux spécifications affichées sur le produit [90]. Cela peut mener à une intoxication au Δ9-THC [91] ou à un contrôle antidopage positif à cette molécule et aux autres cannabinoides interdits [92]. La composition du produit est donc un élément important à prendre en compte lors de l'utilisation du CBD et notamment avec les produits dit « full spectrum » (i.e. CBD à spectre complet). Ces derniers sont issus de l'extraction de l'ensemble des cannabinoides de la plante et donc peuvent contenir des traces de Δ9-THC mais surtout les autres cannabinoides qui restent toujours interdits en compétition par l'AMA [92]



Nous avons également modifié la phrase demandée : « Il est donc important d'alerter les athlètes et leur entourage sur ces différents points et les risques potentiels liés à l'utilisation des produits à base de CBD et notamment par la présence de THC et des autres cannabinoïdes (naturels ou synthétiques) moins connus mais toujours interdits par l'AMA. ».

6) Les effets favorables potentiels du CBD sont largement détaillés. Mais ses effets potentiellement négatifs doivent être évoqués. Les conclusions doivent être beaucoup plus prudentes (sur les effets ergogéniques potentiels, entre autre).

Nous avons ajouté les phrases suivante :

D'ailleurs par ses propriétés inhibitrices sur l'activité des COX, des consommations aiguës ou régulières de CBD pourraient interférer avec les adaptations à long terme induites par l'exercice comme c'est parfois le cas avec les anti-inflammatoires non-stéroïdiens classiquement utilisés en médecine du sport [87].

Il faut également avertir les utilisateurs que le CBD pourrait altérer leur fertilité [89] et avoir à hautes doses des effets tératogènes [90].

Mais comme vous le faites remarquer à part sur la toxicité du produit et des effets secondaires, il est très difficile de parler des effets négatifs du CBD sur la performance car il n'y a aucune donnée à l'exercice. Il est pourtant probable qu'il puisse jouer sur la performance (négativement / positivement) comme c'est le cas du paracétamol par exemple qui peut modifier la performance de longue durée par son effet antalgique. Le CBD peut également jouer sur le système cardiovasculaire, une étude (Sultan et al 2020) a montré que le CBD améliorerait la fonction endothéliale mais il est très compliqué de faire des suppositions à l'exercice....

Autres commentaires.

Nous avons réalisé les modifications demandées.

1) page 1, ligne 27. Tel qu'utilisé ici, le terme « evidence » est un anglicisme qui doit être évité. Il doit être remplacé par « preuve », tout au long de l'article.

Nous avons changé le terme évidence scientifique par preuve scientifique. Néanmoins nous avons conservé l'expression « mettre en évidence ».

2) page 6, lignes 47-49. Corriger les erreurs typographiques.

3) page 7, lignes 15-17. Corriger l'orthographe.

4) page 7, ligne 52. Que veut dire « sur l'usage du CBD et les TCCL..... ». Cette formulation est dénuée de sens. Nous avons rajouté « l'usage du CBD dans le traitement de TCCL.

5) page 8, ligne 56. Corriger l'orthographe.

6) page 10, ligne 31. Corriger l'orthographe.

7) page 12, 2 premières lignes. Il y a une redondance dans cette phrase.

8) page 12, ligne 2. Corriger l'orthographe (« palier à ce manque »).