



**HAL**  
open science

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

Francois-Xavier Gamelin, Serge Berthoin, G. Cuvelier, Antoine Mendes,  
Agathe Anthierens, Elsa Heyman

### ► To cite this version:

Francois-Xavier Gamelin, Serge Berthoin, G. Cuvelier, Antoine Mendes, Agathe Anthierens, et al..  
L'usage du cannabidiol dans le sport : une bonne idée ?. Science & Sports, 2021, Science & Sports,  
36 (4), pp.251-258. 10.1016/j.scispo.2021.03.003 . hal-04040882

**HAL Id: hal-04040882**

**<https://hal.univ-lille.fr/hal-04040882v1>**

Submitted on 22 Mar 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**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

**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  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
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

**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

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
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

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

1 sur la santé physique, mentale et sociale [7], son utilisation ~~du~~ par les sportifs à des fins  
2 ergogéniques existe bel et bien [8]. Avec la levée de l'interdiction en 2018 du CBD par l'AMA,  
3 il est probable que les sportifs se tournent davantage vers ce phytocannabinoïde extrait du  
4 cannabis. En effet certains sportifs ont recours à cette molécule pour ses allégations  
5 thérapeutiques généralement peu vérifiées pour améliorer leur récupération [9]. Cette  
6 récente modification laisse maintenant le champ libre à son utilisation par les athlètes. Dans  
7 cet article, nous souhaitons d'une part faire le point sur les propriétés du CBD qui pourraient  
8 trouver leurs applications dans le domaine l'activité physique et sportive, et d'autre part  
9 informer sur les risques liés à l'utilisation de cette molécule par le sportif.  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17

## 18 2. Le cannabidiol

19 Le CBD est l'un des phytocannabinoïdes les plus abondants dans le *C sativa* L avec le  $\Delta$ 9-THC  
20 [10]. Au contraire du  $\Delta$ 9-THC, le CBD ne serait pas toxique et présente des propriétés  
21 pharmacologiques intéressantes pour un usage médical. Certaines études précliniques et  
22 cliniques ont observé que cette molécule pouvait avoir des effets anxiolytiques, anti-  
23 inflammatoires ou neuroprotecteurs avec l'avantage de présenter peu de risques d'apparition  
24 d'effets secondaires graves [11]. D'ailleurs, les consommateurs de CBD l'utilisent  
25 généralement pour ces propriétés médicinales [12].  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33

34 Le CBD a été isolé pour la première fois en 1940 et sa structure a été caractérisée en 1963  
35 [13,14]. Dans la plante, le CBD est synthétisé sous la forme carboxylée (acide cannabidiolique)  
36 [15]. Son extraction peut se faire par l'utilisation de solvant ou par fluide supercritique à partir  
37 de la fleur [16]. Le CBD se retrouve également sous forme synthétique produit à partir  
38 notamment de l'olivitol [16]. Actuellement de nombreuses études préclinique[12]spécifient  
39 pas l'origine du CBD et ne permettent pas de faire la distinction entre le CBD extrait de la  
40 plante ou le CBD synthétique [17]. Il est néanmoins important de garder en tête que selon  
41 l'origine du CBD (naturel ou synthétique), ses propriétés pourraient être différentes [18].  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49

50 Dans le commerce, le CBD se retrouve sous forme d'extraits végétaux ou dans différents  
51 produits comme des huiles, des sprays, des pilules, des teintures, des e-liquides ou encore des  
52 baumes [12]. En fonction de ses formes d'utilisation et de ses voies d'administration, la  
53 biodisponibilité du CBD peut varier [19]. Cette dernière ainsi que les concentrations  
54 plasmatiques maximales (Cmax) augmentent généralement de manière dose-dépendante  
55 [19]. Cmax est atteint plus rapidement par injection intraveineuse, inhalation ou en fumant  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

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

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

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

### 30 **3. Propriétés anti-inflammatoires et analgésiques**

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

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

44 Au regard de ces études, les athlètes pourraient utiliser ce phytocannabinoïde pour lutter  
45 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 aiguë, 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].

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  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 probables effets thérapeutiques sont généralement attribués à l'activation des récepteurs 5-  
2 HT1<sub>A</sub> et/ou à une potentialisation de l'activité du système endocannabinoïde par une  
3 inhibition de la recapture ou de l'élimination de l'AEA au niveau de régions cérébrales  
4 impliquées dans l'anxiété telles que les structures limbiques et le cortex paralimbique [59,61].  
5 Il est également intéressant de noter que quelques études ont mis en évidence la capacité du  
6 CBD à moduler les processus de mémorisation des peurs. Dans un modèle animal de  
7 schizophrénie, le CBD permettait d'altérer le processus de conditionnement à la peur [62] et  
8 de faciliter celui d'extinction chez l'homme sain après inhalation (32 mg de CBD) [63]. Ces  
9 études soulignent l'utilité potentielle du CBD pour des athlètes confrontés à des situations  
10 propices à l'acquisition de peurs telles que l'apprentissage d'une nouvelle habileté à risque,  
11 ou des situations de peur conditionnée par une blessure ou une mauvaise expérience. Une  
12 fois de plus ces effets dépendraient des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et CB1 [62].  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24

## 25 **5. Propriétés neuroprotectrices**

26 Les commotions cérébrales appartiennent aux blessures liées aux des pratiques sportives ou  
27 de loisirs. Aux États-Unis plus de 4 millions de commotions par an ont été rapportées dans le  
28 cadre de ces pratiques [64]. Dans le rugby professionnel, elles représentent généralement  
29 20% des blessures contractées lors des matchs officiels [65]. Ces commotions cérébrales  
30 résultent d'un impact direct ou indirect au niveau de la tête et sont considérées comme un  
31 traumatisme cranio-cérébral léger (TCCL) [66]. Après une telle blessure, les individus  
32 développent parfois des signes ou des symptômes transitoires comme une fatigue, des maux  
33 de tête, des vertiges, une altération de la mémoire, des difficultés de concentration ou encore  
34 de l'irritabilité [64].  
35

36 Les TCCL produisent une cascade d'évènements complexes tels qu'une excitotoxicité par le  
37 glutamate, une perturbation de l'homéostasie calcique, des dysfonctions mitochondriales,  
38 une inflammation, des augmentations de la production de radicaux libres et de la  
39 peroxydation lipidique, des lésions axonales diffuses et de l'apoptose [67]. De nouveau, la  
40 littérature scientifique reste trop rare sur l'usage du CBD dans le traitement des TCCL pour  
41 conclure sur son efficacité. Néanmoins, Bélardo et al. [68] ont récemment montré, sur un  
42 modèle murin de TCCL, qu'un gavage répété avec 30 µl d'huile de graine de chanvre contenant  
43 10% de CBD avait un effet bénéfique sur les troubles du comportement (douleur, agressivité,  
44 comportement dépressif) associés aux TCCL. Ces auteurs ont également observé que ce  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

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.  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42

## 43 **6. Effets sur le cycle veille-sommeil**

44 Dès 1970, des auteurs ont observé chez l'homme que le CBD pouvait agir sur le cycle veille-  
45 sommeil. [74]. Cela n'est pas surprenant au regard de l'implication du système  
46 endocannabinoïde dans la régulation de ce cycle [75]. Chez le rongeur, les études sur le CBD  
47 sont assez contradictoires mais il semble qu'il puisse jouer sur l'hypothalamus et les noyaux  
48 du raphé, des structures cérébrales impliquées dans la régulation de la vigilance et du sommeil  
49 [76]. Généralement, on retrouve après utilisation du CBD chez l'animal, une augmentation du  
50 temps total de sommeil [77] ou une augmentation du temps de veille [76]. Chez l'homme, les  
51 rares études disponibles laissent penser que le CBD a des effets sur le cycle veille sommeil  
52 uniquement chez l'individu présentant des troubles du sommeil. En effet, chez le sujet sain, le  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
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

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  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
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

**prouver** l'efficacité de cette molécule. Il est même envisageable que le CBD puisse influencer négativement la performance par sa capacité à moduler le métabolisme [83], et des systèmes physiologiques très impliqués lors de l'exercice comme les systèmes cardiovasculaire [84] ou musculo-squelettique [85,86]. **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].**

De plus, l'efficacité du CBD par rapport à d'autres médicaments ou compléments alimentaires déjà utilisés chez le sportif n'a pas été étudiée. Il se peut que le CBD ne soit pas aussi efficace et entraîne des effets indésirables plus importants que les molécules conventionnelles. Même si certains auteurs concluent que le CBD est une molécule plutôt sûre [11], les effets indésirables existent bel et bien. Les études disponibles chez l'homme, et qui concernent principalement des patients atteints de formes graves d'épilepsie pour lesquelles le CBD est prescrit en tant que médicament, observent fréquemment des effets indésirables comme des modifications du comportement (sédation, somnolence, grande fatigue, léthargie), des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, vomissement), et une potentielle hépatotoxicité, [88]. **Il faut également avertir les utilisateurs que le CBD pourrait altérer leur fertilité [89] et avoir à hautes doses des effets tératogènes [90].** Néanmoins, les produits disponibles sur le marché hors médicament contiennent généralement des quantités moindres de CBD et seraient susceptibles d'entraîner moins d'effets secondaires [91]. Mais cela n'exclut pas la possibilité d'effets indésirables graves. Un cas d'intoxication a déjà été rapporté avec l'utilisation de bonbons au CBD [92]. **Il est possible que ces effets secondaires soient dus au CBD mais également aux autres molécules pouvant rentrer dans la composition des produits notamment pour ceux non considérés comme des médicaments.** La vente et la production des produits contenant du CBD ne sont pas réglementées dans de nombreux pays. Beaucoup de préparations censées contenir du CBD, facilement disponibles via internet, n'ont pas été cliniquement approuvées ou contrôlées. Il n'est pas rare de trouver des quantités de CBD différentes par rapport aux valeurs indiquées par le vendeur ou le producteur [93]. De même, la pureté du produit peut être falsifiée notamment par la présence concomitante de  $\Delta^9$ -THC [93]. **Il est donc possible d'avoir une présence ou des concentrations supérieures de ce composé par rapport aux spécifications affichées sur le produit [93]. Cela peut mener à une intoxication au  $\Delta^9$ -THC [94] ou à un contrôle antidopage positif à cette molécule et aux autres**

1 cannabinoïdes interdits [95]. La composition du produit est donc un élément important à  
2 prendre en compte lors de l'utilisation du CBD et notamment avec les produits dit « full  
3 spectrum » (i.e. CBD à spectre complet). Ces derniers sont issus de l'extraction de l'ensemble  
4 des cannabinoïdes de la plante et donc peuvent contenir des traces de Δ9-THC mais surtout  
5 les autres cannabidnoïdes qui restent toujours interdits en compétition par l'AMA [95].  
6 L'utilisation de CBD synthétique pourrait être une solution mais elle est également  
7 problématique. Il a été montré que les différentes formes de CBD synthétiques n'avaient pas  
8 exactement les mêmes propriétés que le CBD naturel [91] et pouvaient être potentiellement  
9 plus dangereuses que la forme dérivée de la plante comme c'est régulièrement le cas avec les  
10 cannabinoïdes synthétiques [96].

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

18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
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

66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100

101  
102  
103  
104  
105  
106  
107  
108  
109  
110  
111  
112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120  
121  
122  
123  
124  
125  
126  
127  
128  
129  
130  
131  
132  
133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143  
144  
145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159  
160  
161  
162  
163  
164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199  
200

201  
202  
203  
204  
205  
206  
207  
208  
209  
210  
211  
212  
213  
214  
215  
216  
217  
218  
219  
220  
221  
222  
223  
224  
225  
226  
227  
228  
229  
230  
231  
232  
233  
234  
235  
236  
237  
238  
239  
240  
241  
242  
243  
244  
245  
246  
247  
248  
249  
250  
251  
252  
253  
254  
255  
256  
257  
258  
259  
260  
261  
262  
263  
264  
265  
266  
267  
268  
269  
270  
271  
272  
273  
274  
275  
276  
277  
278  
279  
280  
281  
282  
283  
284  
285  
286  
287  
288  
289  
290  
291  
292  
293  
294  
295  
296  
297  
298  
299  
300

301  
302  
303  
304  
305  
306  
307  
308  
309  
310  
311  
312  
313  
314  
315  
316  
317  
318  
319  
320  
321  
322  
323  
324  
325  
326  
327  
328  
329  
330  
331  
332  
333  
334  
335  
336  
337  
338  
339  
340  
341  
342  
343  
344  
345  
346  
347  
348  
349  
350  
351  
352  
353  
354  
355  
356  
357  
358  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368  
369  
370  
371  
372  
373  
374  
375  
376  
377  
378  
379  
380  
381  
382  
383  
384  
385  
386  
387  
388  
389  
390  
391  
392  
393  
394  
395  
396  
397  
398  
399  
400

401  
402  
403  
404  
405  
406  
407  
408  
409  
410  
411  
412  
413  
414  
415  
416  
417  
418  
419  
420  
421  
422  
423  
424  
425  
426  
427  
428  
429  
430  
431  
432  
433  
434  
435  
436  
437  
438  
439  
440  
441  
442  
443  
444  
445  
446  
447  
448  
449  
450  
451  
452  
453  
454  
455  
456  
457  
458  
459  
460  
461  
462  
463  
464  
465  
466  
467  
468  
469  
470  
471  
472  
473  
474  
475  
476  
477  
478  
479  
480  
481  
482  
483  
484  
485  
486  
487  
488  
489  
490  
491  
492  
493  
494  
495  
496  
497  
498  
499  
500

501  
502  
503  
504  
505  
506  
507  
508  
509  
510  
511  
512  
513  
514  
515  
516  
517  
518  
519  
520  
521  
522  
523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537  
538  
539  
540  
541  
542  
543  
544  
545  
546  
547  
548  
549  
550  
551  
552  
553  
554  
555  
556  
557  
558  
559  
560  
561  
562  
563  
564  
565  
566  
567  
568  
569  
570  
571  
572  
573  
574  
575  
576  
577  
578  
579  
580  
581  
582  
583  
584  
585  
586  
587  
588  
589  
590  
591  
592  
593  
594  
595  
596  
597  
598  
599  
600

601  
602  
603  
604  
605  
606  
607  
608  
609  
610  
611  
612  
613  
614  
615  
616  
617  
618  
619  
620  
621  
622  
623  
624  
625  
626  
627  
628  
629  
630  
631  
632  
633  
634  
635  
636  
637  
638  
639  
640  
641  
642  
643  
644  
645  
646  
647  
648  
649  
650  
651  
652  
653  
654  
655  
656  
657  
658  
659  
660  
661  
662  
663  
664  
665  
666  
667  
668  
669  
670  
671  
672  
673  
674  
675  
676  
677  
678  
679  
680  
681  
682  
683  
684  
685  
686  
687  
688  
689  
690  
691  
692  
693  
694  
695  
696  
697  
698  
699  
700

701  
702  
703  
704  
705  
706  
707  
708  
709  
710  
711  
712  
713  
714  
715  
716  
717  
718  
719  
720  
721  
722  
723  
724  
725  
726  
727  
728  
729  
730  
731  
732  
733  
734  
735  
736  
737  
738  
739  
740  
741  
742  
743  
744  
745  
746  
747  
748  
749  
750  
751  
752  
753  
754  
755  
756  
757  
758  
759  
760  
761  
762  
763  
764  
765  
766  
767  
768  
769  
770  
771  
772  
773  
774  
775  
776  
777  
778  
779  
780  
781  
782  
783  
784  
785  
786  
787  
788  
789  
790  
791  
792  
793  
794  
795  
796  
797  
798  
799  
800

801  
802  
803  
804  
805  
806  
807  
808  
809  
810  
811  
812  
813  
814  
815  
816  
817  
818  
819  
820  
821  
822  
823  
824  
825  
826  
827  
828  
829  
830  
831  
832  
833  
834  
835  
836  
837  
838  
839  
840  
841  
842  
843  
844  
845  
846  
847  
848  
849  
850  
851  
852  
853  
854  
855  
856  
857  
858  
859  
860  
861  
862  
863  
864  
865  
866  
867  
868  
869  
870  
871  
872  
873  
874  
875  
876  
877  
878  
879  
880  
881  
882  
883  
884  
885  
886  
887  
888  
889  
890  
891  
892  
893  
894  
895  
896  
897  
898  
899  
900

901  
902  
903  
904  
905  
906  
907  
908  
909  
910  
911  
912  
913  
914  
915  
916  
917  
918  
919  
920  
921  
922  
923  
924  
925  
926  
927  
928  
929  
930  
931  
932  
933  
934  
935  
936  
937  
938  
939  
940  
941  
942  
943  
944  
945  
946  
947  
948  
949  
950  
951  
952  
953  
954  
955  
956  
957  
958  
959  
960  
961  
962  
963  
964  
965  
966  
967  
968  
969  
970  
971  
972  
973  
974  
975  
976  
977  
978  
979  
980  
981  
982  
983  
984  
985  
986  
987  
988  
989  
990  
991  
992  
993  
994  
995  
996  
997  
998  
999  
1000

## 8. Conclusion

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
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

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.



- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
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
- [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.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
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
- [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, Martínez-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.

- 1 [33] Esposito G, Scuderi C, Valenza M, Togna GI, Latina V, de Filippis D, et al. Cannabidiol  
2 reduces A $\beta$ -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis  
3 through PPAR $\gamma$  involvement. *PLoS ONE* 2011;6.  
4  
5  
6 [34] Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreakos E, Mechoulam R, et al. The  
7 nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic  
8 in murine collagen-induced arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*  
9 of the United States of America 2000;97:9561–6.  
10  
11  
12 [35] Costa B, Colleoni M, Conti S, Parolaro D, Franke C, Trovato AE, et al. Oral anti-  
13 inflammatory activity of cannabidiol, a non-psychoactive constituent of cannabis, in  
14 acute carrageenan-induced inflammation in the rat paw. *Naunyn-Schmiedeberg's*  
15 *Archives of Pharmacology* 2004;369:294–9.  
16  
17  
18 [36] Carrier EJ, Auchampach JA, Hillard CJ. Inhibition of an equilibrative nucleoside  
19 transporter by cannabidiol: A mechanism of cannabinoid immunosuppression.  
20 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*  
21 2006;103:7895–900.  
22  
23  
24 [37] Philpott HT, O'Brien M, McDougall JJ. Attenuation of early phase inflammation by  
25 cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. *Pain* 2017;158:2442–  
26 51.  
27  
28  
29 [38] Costa B, Giagnoni G, Franke C, Trovato AE, Colleoni M. Vanilloid TRPV1 receptor  
30 mediates the antihyperalgesic effect of the nonpsychoactive cannabinoid, cannabidiol,  
31 in a rat model of acute inflammation. *British Journal of Pharmacology* 2004;143:247–  
32 50.  
33  
34  
35 [39] Vaso M, Weber A, Tscholl PM, Junge A, Dvorak J. Use and abuse of medication during  
36 2014 FIFA World Cup Brazil: A retrospective survey. *BMJ Open* 2015;5.  
37  
38  
39 [40] Mizumura K, Taguchi T. Delayed onset muscle soreness: Involvement of neurotrophic  
40 factors. *Journal of Physiological Sciences* 2016;66:43–52.  
41  
42  
43 [41] Hotfiel T, Freiwald J, Hoppe MW, Lutter C, Forst R, Grim C, et al. Advances in Delayed-  
44 Onset Muscle Soreness (DOMS): Part I: Pathogenesis and Diagnostics. *Sportverletzung-  
45 Sportschaden* 2018;32:243–50.  
46  
47  
48 [42] Cochrane-Snyman KC, Cruz C, Morales J, Coles M. The Effects of Cannabidiol Oil on  
49 Noninvasive Measures of Muscle Damage in Men. *Medicine & Science in Sports &  
50 Exercise* 2021;Publish Ah.  
51  
52  
53 [43] Isenmann E, Veit S, Diel P. Effects Of Cannabidiol Supplementation On The Skeletal  
54 Muscle Regeneration After Intensive Resistance Training. *Medicine & Science in Sports  
55 & Exercise* 2020;52:766–766.  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
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
- [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.

- 1 [68] Belardo C, Iannotta M, Boccella S, Rubino RC, Ricciardi F, Infantino R, et al. Oral  
2 cannabidiol prevents allodynia and neurological dysfunctions in a mouse model of mild  
3 traumatic brain injury. *Frontiers in Pharmacology* 2019;10.  
4  
5  
6 [69] Lakhan SE, Kirchgessner A. Chronic traumatic encephalopathy: The dangers of getting  
7 “dinged.” *SpringerPlus* 2012;1:1–14.  
8  
9  
10 [70] Turner RC, Lucke-Wold BP, Robson MJ, Lee JM, Bailes JE. Alzheimer’s disease and  
11 chronic traumatic encephalopathy: Distinct but possibly overlapping disease entities.  
12 *Brain Injury* 2016;30:1279–92.  
13  
14  
15 [71] Iuvone T, Esposito G, Esposito R, Santamaria R, di Rosa M, Izzo AA. Neuroprotective  
16 effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on  $\beta$ -  
17 amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *Journal of Neurochemistry* 2004;89:134–41.  
18  
19  
20 [72] Esposito G, Scuderi C, Savani C, Steardo L, de Filippis D, Cottone P, et al. Cannabidiol  
21 in vivo blunts  $\beta$ -amyloid induced neuroinflammation by suppressing IL-1 $\beta$  and iNOS  
22 expression. *British Journal of Pharmacology* 2007;151:1272–9.  
23  
24  
25 [73] Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, Vallée JN. Effects of cannabidiol interactions with  
26 Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and PPAR $\gamma$  on oxidative stress and neuroinflammation in  
27 Alzheimer’s disease. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 2017;49:853–66.  
28  
29  
30 [74] Carlini EA, Cunha JM. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *Journal of*  
31 *Clinical Pharmacology* 1981;21.  
32  
33  
34 [75] Vaughn LK, Denning G, Stuhr KL, de Wit H, Hill MN, Hillard CJ. Endocannabinoid  
35 signalling: Has it got rhythm? *British Journal of Pharmacology* 2010;160:530–43.  
36  
37  
38 [76] Murillo-Rodriguez E, Sarro-Ramirez A, Sanchez D, Mijangos-Moreno S, Tejeda-Padron  
39 A, Poot-Ake A, et al. Potential Effects of Cannabidiol as a Wake-Promoting Agent.  
40 *Current Neuropharmacology* 2014;12:269–72.  
41  
42  
43 [77] Monti JM. Hypnoticlike effects of cannabidiol in the rat. *Psychopharmacology*  
44 1977;55:263–5.  
45  
46  
47 [78] Linares IMP, Guimaraes FS, Eckeli A, Crippa ACS, Zuardi AW, Souza JDS, et al. No acute  
48 effects of Cannabidiol on the sleep-wake cycle of healthy subjects: A randomized,  
49 double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Frontiers in Pharmacology* 2018;9.  
50  
51  
52 [79] Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol and  
53 cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *Journal of*  
54 *Clinical Psychopharmacology* 2004;24:305–13.  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
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
- [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.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
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
- [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 phytocannabinoïdes provenant du cannabis et les cannabinoïdes 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 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 ».... « 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 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 phytocannabinoïdes 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 phytocannabinoïde 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 cannabinoïdes 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 cannabinoïdes de la plante et donc peuvent contenir des traces de Δ9-THC mais surtout les autres cannabinoïdes 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 »).