



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 146

ANALYSE DES PREUVES DE L'INTÉRÊT CLINIQUE DE L'UTILISATION ET L'INDICATION THÉRAPEUTIQUE DU CANNABIDIOL CHEZ LE CHIEN

THÈSE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 12 décembre 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

BEN ABEL--CAPLAIN Mahaut

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 146

ANALYSE DES PREUVES DE L'INTÉRÊT CLINIQUE DE L'UTILISATION ET L'INDICATION THÉRAPEUTIQUE DU CANNABIDIOL CHEZ LE CHIEN

THÈSE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 12 décembre 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

BEN ABEL--CAPLAIN Mahaut

Liste des enseignants du Campus vétérinaire de Lyon (20/11/2025)

NOM	Prénom	Statut
ABITBOL	Marie	Professeur
ALVES DE OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
BARRETT	Laura	Maître de conférences
AYRAL	Florence	Maître de conférences
BECKER	Claire	Professeur
BELLUCO	Sara	Professeur
BENAMOU - SMITH	Agnès	Maître de conférences
BERNY	Philippe	Professeur
BLONDEL	Margaux	Maître de conférences
BONNET	Jeanne-Marie	Professeur Émérite
BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
BRASSARD	Colline	Maître de conférences
BRUTO	Maxime	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	Professeur
BUFF	Samuel	Professeur
BURONFOSSE	Thierry	Professeur
CACHON	Thibaut	Maître de conférences
CADORE	Jean-Luc	Professeur Émérite
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
CANNON	Leah	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
CHANOIT	Guillaume	Professeur
CHETOT	Thomas	Maître de conférences
DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	Professeur
ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
GALIA	Wessam	Maître de conférences
GILLET	Benoit	Maître de conférences
GILOT	Emmanuelle	Professeur
GONTHIER	Alain	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
HUMBERT	Alexandre	Maître de conférences Stagiaire
JUNOT	Stéphane	Professeur
KHOSH NEVIS	Mehrdad	Maître de conférences
KIM	Mark	Maître de conférences Stagiaire
KODJO	Angeli	Professeur
KRAFFT	Émilie	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	Professeur
LE GRAND	Dominique	Professeur
LEBLOND	Agnès	Professeur
LEDoux	Dorothée	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	Professeur

LOUZIER	Vanessa	Professeur
LURIER	Thibaut	Maître de conférences
MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
MARCHAL	Thierry	Professeur
MOSCA	Marion	Maître de conférences
MOUNIER	Luc	Professeur
PEROZ	Carole	Maître de conférences
PIN	Didier	Professeur
PONCE	Frédérique	Professeur
PORPHYRE	Thibaud	Professeur Stagiaire
PORSMOQUER	Charles	Maître de conférences Stagiaire
PORTIER	Karine	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
PROUILLAC	Caroline	Professeur
RACHED	Antoine	Maître de conférences
REMY	Denise	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
ROGER	Thierry	Professeur
SAWAYA	Serge	Maître de conférences
SCHRAMME	Michaël	Professeur
SERGEANTET	Delphine	Professeur
STORCK	Fanny	Professeur
TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

À M. Le Professeur CADORÉ, Président du Jury,

VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse et pour sa disponibilité. Sincères remerciements.

À M. Le Professeur BERNY, Directeur de thèse,

VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour son encadrement, ses encouragements et sa bienveillance. L'accomplissement de ce travail n'aurait pas été le même sans ses précieux conseils et sa patience.

Mes plus sincères remerciements.

À Mme la Professeure STORCK, 2^{ème} Assesseure de thèse

VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour son regard critique et bienveillant qui ont enrichi mon travail. Remerciements distingués.

Table des matières

i.	Liste des annexes	11
ii.	Liste des figures.....	13
iii.	Liste des tableaux.....	15
iv.	Liste des abréviations.....	17
	Introduction.....	21
	Partie 1 : Fondements scientifiques de l'usage thérapeutique du cannabidiol : état des connaissances scientifiques, historiques et réglementaires.....	25
I.	Le cannabidiol (CBD) : origines, extraction et classification	25
1.	La plante d'origine : <i>Cannabis sativa</i> L.	25
1)	Présentation botanique du chanvre (<i>Cannabis sativa</i>) et distinction avec <i>Cannabis indica</i> et <i>Cannabis ruderalis</i>	25
2)	Principaux constituants chimiques : cannabinoïdes, terpènes, flavonoïdes	26
3)	Culture du chanvre industriel : réglementation et conditions légales.....	28
2.	Extraction et purification du CBD	28
1)	Méthode d'extraction (CO2 supercritique, solvants, extraction à l'huile)	29
2)	CBD isolé, large spectre, et spectre complet	30
3)	Importance du profil cannabinoïde dans l'efficacité thérapeutique	30
II.	Pharmacologie du CBD chez le chien	31
1.	Pharmacodynamie	31
1)	Le système endocannabinoïde (ECS).....	31
2)	Mécanismes d'action.....	33
1.	Interaction indirecte avec les récepteurs CB1 et CB2.....	33
2.	Modulation des récepteurs vanilloïdes, sérotoninergiques et adénosiques etc.....	34
3)	Effets physiologiques associés	36
4)	Notion d'effet d'entourage avec les autres cannabinoïdes et terpènes	38
5)	Facteurs influençant l'efficacité et variabilité de la réponse	39
2.	Pharmacocinétique.....	39
1)	Absorption et biodisponibilité variable	39
2)	Distribution tissulaire et passage de la barrière hémato-encéphalique.....	41
3)	Métabolisme hépatique (CYP450) et rôle des enzymes spécifiques chez le chien	42
4)	Élimination : voie biliaire et urinaire	42
5)	Étude de la demi-vie, Cmax, Tmax, AUC chez les différentes races canines	43
III.	Formes galéniques et modes d'administration	43
IV.	Historique de l'utilisation du CBD en médecine vétérinaire	44

V.	Cadre légal et éthique	46
1)	Réglementation française et européenne concernant le CBD chez les animaux	46
2)	Enjeux éthiques de l'utilisation d'une molécule issue du cannabis chez l'animal	47
Partie 2 : L'« Evidence-based Veterinary Medicine » ou la médecine vétérinaire basée sur les preuves : cadre méthodologique		49
I.	Définition, principes et fondement de la médecine basée sur les preuves.....	49
1.	Définition et objectif.....	49
2.	Origines et évolution du concept	50
3.	Rôle de la MBE en médecine vétérinaire : outil de prise de décision clinique fondée sur des preuves, importance de l'intégration de la recherche clinique.....	51
II.	Les 5 étapes du processus de l'EBVM	52
1.	Formuler une question clinique claire	53
2.	Rechercher les meilleures preuves disponibles	54
3.	Évaluer la validité et la qualité des preuves	55
1)	Hiérarchie des preuves (essais cliniques randomisés, études observationnelles, etc.) ..	58
2)	Outils d'évaluation critique : CONSORT, STROBE, GRADE	59
3)	Les différents types de biais et les mesures adéquates pour les éviter	60
4)	Notion de puissance statistique, taille d'échantillon, significativité.....	61
4.	Appliquer les résultats à la pratique clinique	62
5.	Évaluer la performance et améliorer la pratique	63
Partie 3 : L'« Evidence-based Veterinary Medicine » appliquée à l'utilisation du CBD : analyse des indications thérapeutiques du CBD chez le chien.....		65
I.	Formulation de la problématique	65
II.	Stratégie de recherche et critère d'inclusion et d'exclusion des articles	66
III.	L'évaluation de la qualité des preuves par indication	72
1.	Gestion de la douleur et des inflammations notamment dans le cas d'arthrose	72
1)	Rappels sur les mécanismes et la physiopathologie de l'arthrose	72
2)	Revue des études sélectionnées et analyse de leur qualité	74
3)	Évaluation des résultats et implications cliniques	75
2.	Traitement de l'anxiété et des troubles comportementaux	76
1)	Rappels sur les mécanismes et la physiopathologie de l'anxiété et les troubles du comportement	76
2)	Revue des études sélectionnées et analyse de leur qualité	78
3)	Synthèse des données sur l'efficacité du CBD dans ces contextes	82
3.	Contrôle des crises épileptiques.....	83
1)	Rappels sur les mécanismes et la physiopathologie des crises épileptiques	84

2)	Analyse des résultats des études sur l'efficacité du CBD dans le traitement de l'épilepsie canine et critique des études	86
3)	Synthèse des données sur l'efficacité clinique du CBD comme thérapie adjuvante dans l'épilepsie canine.....	88
4.	Autres indications potentielles	89
IV.	Évaluation des risques et des effets secondaires	92
1.	Sécurité du CBD chez le chien : tolérance et effets indésirables rapportées dans les études	92
2.	Identification et évaluation des interactions médicamenteuses	95
V.	Appliquer les résultats à la pratique clinique	96
Partie 4 : Synthèse des preuves et recommandations		99
I.	Résumé des résultats et élaborations des recommandations.....	99
1.	Synthèse des données probantes sur l'utilisation du CBD	99
2.	Élaboration de directives basées sur les preuves pour l'utilisation du CBD	106
II.	Identification des lacunes et perspective pour les recherches.....	107
1.	Identification des lacunes sur la recherche sur le CBD.....	107
2.	Suggestions pour de futures études afin de combler les lacunes identifiées.	108
Conclusion		109
Bibliographie		111
Annexes		121

i. Liste des annexes

Annexe 1 : Traduction française des lignes directrices CONSORT d'après Gedda, 2015	122
Annexe 2 : Traduction française de la liste de contrôle STROBE, d'après Gedda, 2015b	124
Annexe 3 : Tableau des questions à se poser pour identifier les biais et vérifier si les mesures adéquates ont été mises en œuvre pour les gérer, d'après Vandeweerd, 2009	126
Annexe 4 : Tests statistiques communément utilisés en recherche en fonction du type de variable rencontré, d'après Vandeweerd, 2009 modifié par Mahaut Ben Abel--Caplain	127
Annexe 5 : Fiche analytique des articles	128
Annexe 6 : Traduction française de la liste de contrôle PRISMA, d'après Gedda, 2015b	130

ii. Liste des figures

Figure 1 : Schéma de la formation du CBD, THC et CBC depuis la GPP et l'OA, d'après Ukai et al., 2023a modifié par Mahaut Ben Abel -- Caplain.....	27
Figure 2 : Pyramide de l'évidence d'après Vandeweerd, 2009, modifié par Mahaut Ben Abel--Caplain	56
Figure 3 : Capture d'écran de la recherche par mots clés sur le moteur de recherche PubMed.....	66
Figure 4 : Capture d'écran de la recherche par mots clés et avec l'utilisation des booléens sur le moteur de recherche CABI.	67

iii. Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparaison des différentes biodisponibilités du CBD en fonction de la forme galénique	41
Tableau 2 : Types d'études à privilégier selon le type de question posée d'après Vandeweerd, 2009	57
Tableau 3 : Présentation des études sélectionnées pour l'analyse des preuves, triées par indication	71
Tableau 4 : Synthèse des données probantes sur l'administration de CBD per os dans la gestion de la douleur arthrosique chez le chien	100
Tableau 5 : Synthèse des données probantes sur l'administration de CBD per os dans la gestion des troubles du comportement et de l'anxiété chez le chien	102
Tableau 6 : Synthèse des données probantes sur l'administration de CBD per os dans la gestion des troubles du comportement et de l'épilepsie idiopathique canine	103
Tableau 7 : Synthèse des données probantes sur l'administration de CBD per os dans la gestion de la dermatite atopique, du lupus érythémateux ou des affections oculaires canines	105
Tableau 8 : Recommandations quant à l'utilisation du CBD par indication chez le chien	106

iv. Liste des abréviations

5-HT1A : récepteur de la sérotonine 1A

7-OH-CBD : 7-hydroxy cannabidiol

ACTH : hormone corticotrope hypophysaire

AEA : anandamide

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

ALT : alanine aminotransférase

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AUC : aire sous la courbe

CAD : *canine atopic dermatitis* ; dermatite atopique canine

CADESI-4 : *canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index*

CB1 : récepteur cannabinoïde de type 1

CB2 : récepteur cannabinoïde de type 2

CBC : cannabichromène

CBD : cannabidiol

CBDA : acide cannabidiolique

CBGA : l'acide cannabigérolique

CBPI : *canine Brief Pain Inventory*

CEBVM : *Center for Evidence-Based Veterinary Medicine*

Cl- : Chlore

CO2 : dioxyde de carbone

CONSORT : *Consolidated Standards of Reporting Trials*

CRH : *corticotropin-releasing-hormone*

CYP2C : cytochrome P2C

CYP450 : cytochromes P450

DLE : lupus érythémateux discoïde

EBVM : *Evidence Based Veterinary Medicine*

ECS : système endocannabinoïde

FAAH : *fatty acid amide hydrolase*

FDA : *Food and Drug Administration*

GABA : acide γ -aminobutyrique

GIRK : *G protein-gated inwardly rectifying K +*

GLRA3 : *Glycine Receptor Alpha 3*

GM-CSF : *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*

GPP : pyrophosphate de géranyle

GPR55 : *G protein-coupled receptor 55*

GRADE : *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

GRAS : *Generally Recognized as Safe*

H2-CBD : 2-hydroxycannabidiol

H4-CBD : 4-hydroxycannabidiol

HCPI : Helsinki Chronic Pain Index

HHC : hexahydrocannabinol

HHCO : hexahydrocannabinol

HHCP : hydroxyhexahydrocannabinol

HHCPO : acétate hexahydrocannabiphoro-O

HHS : hypothalamo-hypophyso-surrénalien

IFN - α : interféron alpha

IL-6 : interleukine 6

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

JAVMA : *Journal of Veterinary Medicine*

MBE : Médecine Basée sur l'Evidence

NF- κ B : facteur nucléaire kappa B

OA : acide olivétolique

PAC : Politique Agricole Commune

PAL : phosphatase alcaline

PKA : protéine kinase

PPAR γ/α : *peroxisome proliferator-activated receptor gamma/alpha*

PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PVAS : *Pruritus Visual Analog Scale*

QBA : *Qualitative Behaviour Assessment*

STROBE : *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

THC : Δ 9-tétrahydrocannabinol

THCA : acide tétrahydrocannabinolique

THCP : tétrahydrocannabiphorol

TNF : facteur de nécrose tumorale

TRPV1 : *Transient Receptor Potential Vanilloid type 1*

INTRODUCTION

Isolé pour la première fois en 1963, le cannabidiol (CBD) est un phytocannabinoïde extrait de la plante de chanvre (*Cannabis sativa*). (Brutlag & Hommerding, 2018 ; Landa et al., 2022; Potschka et al., 2022)

Il était autrefois largement utilisé au sein de nombreuses cultures pour ses vertus médicinales mais au XXème siècle la prohibition du cannabis a empêché la progression des recherches scientifiques sur ses composants. (Yu & Rupasinghe, 2021)

Contrairement au Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC), le CBD est non-psychoactif. Ses effets anti-inflammatoires, antalgique et anxiolytique en font un produit prometteur en médecine vétérinaire pour une large spectre d'utilisation. (Landa et al., 2022)

Principalement utilisé dans le but de soulager les douleurs, atténuer les crises épileptiformes ou encore apaiser un comportement jugé problématique, le CBD est de plus en plus populaire chez les propriétaires d'animaux. En effet, d'après l'article de Potschka et al., 2022, 60% des propriétaires admettent avoir déjà donné du CBD à leur chien, et cela sans autorisation de mise sur le marché (AMM) et surtout sans l'avis préalable d'un vétérinaire. (Brutlag & Hommerding, 2018)

De la même façon qu'en médecine humaine, l'utilisation du CBD en médecine vétérinaire a fortement augmenté cette dernière décennie, malgré le manque de données scientifiques rigoureuses sur son mécanisme d'action, son utilisation, ses effets secondaires ou encore ses indications. (Corsato Alvarenga et al., 2023)

Souvent perçu par les propriétaires comme « plus efficace » et « plus naturel » que les traitements conventionnels, le CBD est majoritairement utilisé dans des contextes de douleurs chroniques (arthrose, neuropathie), d'épilepsie, de troubles du comportements, d'oncologie, de maladies inflammatoires (dermatite, myélopathie...) (Landa et al., 2022; Miranda-Cortés et al., 2023)

L'usage des extraits de CBD est en forte croissance chez les animaux de compagnie pour leurs potentiels effets antalgiques, anti-inflammatoire et anxiolytiques. (De Briyne et al., 2021)

En France, depuis 2015, le CBD a été largement promu et commercialisé sous différentes formes pour ses effets réels ou supposées eu égard au bien-être qu'il procurerait. C'est pourquoi, nous retrouvons maintenant des huiles, des gélules, des bonbons, des tisanes etc. contenant du CBD. (<https://www.drogues.gouv.fr/le-cbd>)

Par transposition au bien être procuré à l'homme, de nombreux propriétaires d'animaux ont commencé à donner des produits à base de CBD à leur compagnon en automédication. (Potschka et al., 2022)

En effet d'après plusieurs études, dans de nombreux pays comme la Slovénie, le Royaume Uni, la Belgique, l'Espagne, la Suède, l'Allemagne et les Etats-Unis, une proportion importante de propriétaires d'animaux de compagnie souhaite intégrer les médecines complémentaires comme la phytothérapie, au plan de traitement de leur animal. (Keller et al., 2023; Merle & Küper, 2021; Romero et al., 2022; Tomsič et al., 2022)

Pour certains de ces usages thérapeutiques en médecine humaine, le CBD a été étudié par les autorités sanitaires et validé, c'est pourquoi aujourd'hui, en France, nous retrouvons un médicament bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), l'Épidyolex®. En effet, ce produit à base de CBD est indiqué chez les patients de deux ans et plus atteints du syndrome de Lennox-Gastaut et de Dravet, en association avec le clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie.

En ce qui concerne la médecine vétérinaire, tout produit à base de CBD qui souhaite revendiquer des effets thérapeutiques (par exemple pour soulager la douleur ou l'anxiété) et être classé comme médicament vétérinaire doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM), délivrée par l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) ou par la Commission européenne, après une évaluation rigoureuse de sa qualité, de sa sécurité et de son efficacité. À ce jour, aucun produit vétérinaire contenant du CBD n'a obtenu d'AMM en France. Il n'existe donc pas de médicament vétérinaire à base de CBD à ce jour en France. (<https://www.drogues.gouv.fr/le-cbd>)

Les préparations formulées à base de CBD ou CBDA avec moins de 0,3% de THC sont donc commercialisées légalement en tant que complément alimentaire non soumis à prescription. De ce fait, certains produits sont vendus sans approbation officielle, mal étiquetés, contaminés par des métaux lourds ou avec des taux de THC supérieurs à la limite autorisée. Cela soulève des enjeux de fiabilité et de sécurité pour les animaux qui consomment ces produits ainsi que pour leurs propriétaires qui les manipulent. (Brutlag & Hommerding, 2018; Corsato Alvarenga et al., 2023)

Le flou législatif pose également un problème aux États-Unis, où la *Food and Drug Administration* (FDA) ne reconnaît pas le CBD comme « Generally Recognized as Safe » (GRAS), c'est-à-dire que les autorités ne se prononcent pas quant à l'innocuité du CBD en tant que substance ajoutée à l'alimentation, aux cosmétiques ou encore en tant que complément alimentaire. Le CBD n'est donc pas exempté des lois fédérales et est encore considéré illégal dans certains états. (Brutlag & Hommerding, 2018; Corsato Alvarenga et al., 2023)

Au Canada, les vétérinaires n'ont pas le droit de prescrire de CBD malgré un marché des produits à base de CBD en croissance (Yu & Rupasinghe, 2021)

D'après une enquête en ligne américaine Kogan et al., 2019, 30% des vétérinaires américains ne sont pas à l'aise pour parler du CBD avec leurs clients. (Kogan et al., 2019; Potschka et al., 2022)

En effet les vétérinaires semblent manquer de formation et d'information sur les doses, effets et interactions du CBD dans un contexte d'utilisation clinique.

De nombreux articles scientifiques ont été publiés sur le sujet, incluant des essais cliniques randomisés, des cas cliniques, des méta-analyses, des revues systématiques cependant, pour l'instant, aucun consensus n'a été trouvé.

Les deux essais cliniques randomisés contrôlés par placebo les plus connus à ce sujet, ceux de McGrath et al., 2019 et de Garcia et al., 2022 s'accordent pour dire que le CBD pourrait être une molécule prometteuse, mais qu'il y a trop peu d'études contrôlées pour établir des protocoles thérapeutiques fiables (Garcia et al., 2022; McGrath et al., 2019)

Besoin d'une évaluation rigoureuse selon les principes de la médecine basée sur les preuves (MBE).

Il n'y a donc pas encore de recommandation ferme sur l'usage du CBD chez le chien. (Potschka et al., 2022)

Les études déjà publiées sur le sujet, du fait de leur nature, présentent un niveau de preuve plus ou moins élevé.

La médecine basée sur les preuves ou Evidence Based Veterinary Medicine (EBVM) est une méthode d'analyse critique d'article permettant aux praticiens d'une discipline donnée d'évaluer la fiabilité d'un article afin d'identifier la meilleure donnée scientifique disponible pour répondre à une question clinique.

Dans le cas de cette thèse, l'EBVM peut nous servir à évaluer la qualité de publications disponibles à ce jour, afin de proposer une analyse scientifique destinée aux praticiens sur l'utilisation, les indications, et les effets sur CBD chez le chien.

Cette thèse a donc pour objectif d'une part d'évaluer les preuves scientifiques disponibles concernant les bénéfices de l'utilisation du CBD chez le chien, de déterminer les indications thérapeutiques justifiées par les données cliniques préexistantes et d'autre part d'identifier les limites et les perspectives de la recherche sur ce sujet.

Enfin l'objectif final reste de guider les vétérinaires dans l'utilisation quotidienne de ce composé pour le rendre à la fois plus sûr et accessible pour les propriétaires qui le souhaitent.

PARTIE 1 : FONDEMENTS SCIENTIFIQUES DE L'USAGE THERAPEUTIQUE DU CANNABIDIOL : ETAT DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES, HISTORIQUES ET REGLEMENTAIRES

I. Le cannabidiol (CBD) : origines, extraction et classification

1. La plante d'origine : *Cannabis sativa* L.

1) Présentation botanique du chanvre (*Cannabis sativa*) et distinction avec *Cannabis indica* et *Cannabis ruderalis*

Le CBD est un phytocannabinoïde issu d'une herbe asiatique *Cannabis sativa*. (Corsato Alvarenga et al., 2023). Il s'agit de l'espèce de chanvre la plus exploitée dans un but industriel et médical, il est d'ailleurs appelé couramment « chanvre industriel ». En effet sa faible teneur, inférieure à 0,3%, en delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) en fait une source légalement acceptable de cannabidiol.

D'autres espèces de chanvre existent, comme le *Cannabis indica*, plus riche en THC, qui a des effets sédatifs plus marqués, et qui est donc beaucoup moins utilisé en médecine vétérinaire. Enfin, la dernière espèce très connue de plante de chanvre est le *Cannabis ruderalis*, connu pour sa particularité génétique d'auto-floraison, il n'est pratiquement pas utilisé à des fins médicales mais plutôt à des fins horticoles pour développer des variétés de chanvre hybrides. (De Briyne et al., 2021)

2) Principaux constituants chimiques : cannabinoïdes, terpènes, flavonoïdes

Le chanvre industriel contient plus de 150 phytocannabinoïdes dont le cannabidiol (CBD), le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), et le cannabichromène (CBC), qui sont les plus étudiés.

Le précurseur commun des phytocannabinoïdes de *Cannabis sativa* est l'acide cannabigérolique (CBGA) synthétisé à partir de l'acide olivétolique (OA) et du pyrophosphate de géranyle (GPP). Sous l'action d'enzymes spécifiques comme l'acide cannabidiolique synthase (CBDA synthase), l'acide tétrahydrocannabinolique synthase (THCA synthase) et l'acide cannabichroménique synthase (CBCA synthase) l'acide cannabigérolique (CBGA) est converti respectivement en acide cannabidiolique (CBDA), l'acide tétrahydrocannabinolique (THCA), l'acide cannabichroménique (CBCA). Enfin grâce à une décarboxylation thermique, nous obtenons les formes neutres de ces molécules : le CBD, le THC et le CBC. (Miranda-Cortés et al., 2023 ; Ukai et al., 2023)

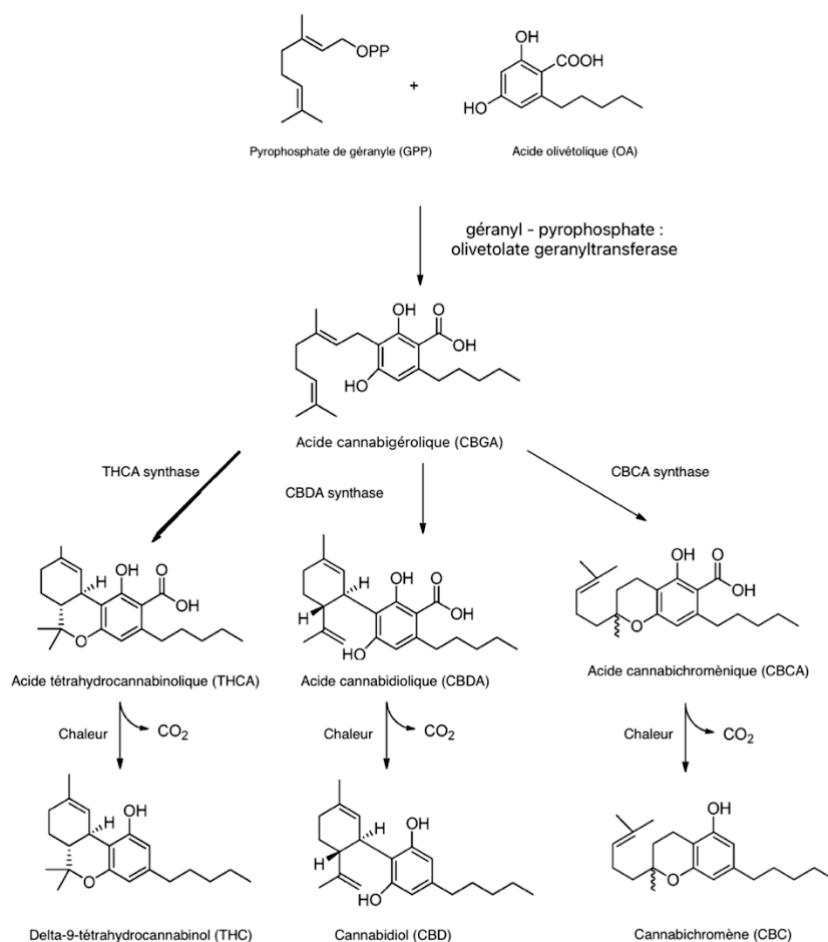


Figure 1 : Schéma de la formation du CBD, THC et CBC depuis la GPP et l'OA, d'après Ukai et al., 2023a modifié par Mahaut Ben Abel -- Caplain

Ces molécules possèdent une structure chimique tricyclique à 21 carbones comprenant un cycle cyclohexane, un tétrahydropyrane et un noyau benzénique.

Le THC se distingue par son caractère psychotrope en effet il présente des effets stupéfiants caractérisés par un risque de dépendance et des effets nocifs pour la santé. Il est également toxique à haute dose pour les chiens. (De Briyne et al., 2021)

D'autres cannabinoïdes présents dans la plante sont sur la liste des stupéfiants de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) comme l'hexahydrocannabinol (HHC), l'acétate d'hexahydrocannabinol (HHCO) et l'hydroxyhexahydrocannabinol (HHCP) depuis juin 2023 et le 4-hydroxycannabidiol (H4-CBD), le 2-hydroxycannabidiol (H2-CBD) ainsi que certains cannabinoïdes de synthèse ayant un noyau chimique appelé benzo[c]chromène, comme l'acétate

hexahydrocannabiphoro-O (HHCP-O), le tétrahydrocannabiphorol (THCP) et l'acide tétrahydrocannabinolique (THCA) en mai 2024. (<https://www.drogues.gouv.fr/le-cbd>)

Le CBD, lui n'est pas psychotrope et possède un large potentiel thérapeutique.

En plus des cannabinoïdes, *Cannabis sativa* contient d'autres constituants comme les flavonoïdes, ayant des effets antioxydants encore peu étudiés chez les animaux, et des terpènes comme le linalol et le limonène, impliqués dans l'effet d'entourage et donc agissant en synergie avec les cannabinoïdes.

3) Culture du chanvre industriel : réglementation et conditions légales

En ce qui concerne la culture du chanvre, seuls les agriculteurs actifs, selon la réglementation européenne et nationale en vigueur, peuvent cultiver les fleurs et les feuilles de chanvre en France.

Seules les semences certifiées peuvent être utilisées et leur bouturage ainsi que la vente des plants est interdit.

La culture de ces plants ne nécessite pas une déclaration spécifique auprès des autorités, à l'exception des agriculteurs qui souhaitent bénéficier des aides de la Politique Agricole Commune (PAC).

Cela signifie que toute culture de *Cannabis sativa* par des particuliers est strictement illégale. (https://agriculture.ec.europa.eu/farming/crop-productions-and-plant-based-products/hemp_fr)

2. Extraction et purification du CBD

Avant d'être utilisé dans les produits pour animaux, le CBD doit être extrait du chanvre industriel. Le CBD extrait peut se présenter sous trois formes : le CBD à spectre complet (*full spectrum* en anglais), le CBD à large spectre (*broad spectrum* en anglais) et l'isolat pur de CBD dont la concentration dépasse les 95%.

Dans certains cas, les extraits complets de plantes sont plus efficaces que les isolats purs grâce à l'« effet d'entourage » des terpènes et autres cannabinoïdes présents au sein de l'extrait. (Ukai et al., 2023a)

1) *Méthode d'extraction (CO₂ supercritique, solvants, extraction à l'huile)*

L'extraction du cannabidiol de la plante *Cannabis sativa* peut être effectuée par différentes méthodes, chacune d'entre elle présentant des avantages et limites.

La technique la plus répandue et la plus sûre est l'extraction au dioxyde de carbone (CO₂) supercritique. Elle repose sur l'utilisation de dioxyde de carbone sous haute pression et à basse température pour isoler le CBD de la plante et permet d'obtenir un isolat pur sans résidus toxique, en revanche son coût est élevé car le matériel nécessaire est assez sophistiqué.

Une autre technique est l'extraction par solvants (éthanol, butane, hexane), elle est moins technique et moins onéreuse, en revanche il peut y avoir des traces du solvant utilisé dans le produit d'extraction, cela peut altérer certains composés sensibles.

Enfin la dernière méthode est l'extraction à l'huile végétale (huile d'olive, de coco, de chanvre). Cette dernière repose sur l'infusion des végétaux dans une huile porteuse chauffée. Cette technique se veut naturelle, économique et facile à mettre en œuvre, en revanche, les produits d'extraction sont souvent moins concentrés et plus périssables.

Le choix de la méthode employée va donc prendre en compte plusieurs facteurs : les objectifs de pureté, de sécurité et le coût de production.

2) CBD isolé, large spectre, et spectre complet

Comme dit précédemment, le CBD isolé de la plante de chanvre se présente sous plusieurs formes. La différence entre ces formes réside dans leur composition.

En effet, le CBD dit *full spectrum* contient l'ensemble des composés naturels de la plante, c'est-à-dire tous les cannabinoïdes, les terpènes, les flavonoïdes et une quantité très faible de THC (<0,3%). Avec ce type de produit d'extraction, l'effet d'entourage, c'est-à-dire, la synergie entre les différents composants qui potentialisent leurs effets, est possible.

Le CBD dit *broad spectrum* préserve également tous les cannabinoïdes, les terpènes et le flavonoïde, en revanche il n'y a aucune trace de THC, qui est complètement éliminé. Il s'agit d'un produit intéressant pour bénéficier de l'effet d'entourage sans risquer les effets du THC.

Enfin, l'isolat pur de CBD est, comme son nom l'indique, pur et donc composé à au moins 95% de CBD. Il ne contient aucun autre cannabinoïde, terpènes, flavonoïdes ou THC. Il n'y a pas d'effet d'entourage avec ce type de produit d'extraction.

3) Importance du profil cannabinoïde dans l'efficacité thérapeutique

L'utilisation du CBD est considérée comme peu dangereuse, en particulier lorsqu'il s'agit d'isolat de CBD pur. En revanche certains effets secondaires comme la léthargie, l'ataxie ou encore l'agitation ont été rapportés, notamment lors de la présence d'un taux de THC supérieur de 0,3% dans les produits de mauvaise qualité plutôt qu'à la présence de CBD lui-même. (Brutlag & Hommerding, 2018)

La variabilité de composition et de pureté dans les produits commercialisés montre l'importance d'une formulation standardisée auprès de laboratoires agréés qui procèdent au contrôle pharmaceutique des produits. (Potschka et al., 2022)

En effet, l'innocuité et l'efficacité du CBD dépendent largement de sa qualité, il est donc primordial de se fournir auprès de laboratoires certifiés et contrôlés afin de garantir la fiabilité des préparations et donc la sécurité des patients.

II. Pharmacologie du CBD chez le chien

1. Pharmacodynamie

1) Le système endocannabinoïde (ECS)

Le système endocannabinoïde (ECS) est un système de signalisation présent chez la majorité des mammifères, et découvert dans les années 1990. (Corsato Alvarenga et al., 2023)

Il se compose de trois éléments majeurs. (Yu & Rupasinghe, 2021)

Les premiers composants de ce système sont les endocannabinoïdes. Il en existe deux majoritaires l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG). Ce sont des molécules produites par les cellules lorsque cela est nécessaire, à partir de phospholipides membranaires. Ils sont libérés au niveau post-synaptique et agissent de façon rétrograde sur les neurones présynaptiques pour moduler la libération des neurotransmetteurs. (Ukai et al., 2023a)

Les seconds composants du système endocannabinoïde sont les récepteurs cannabinoïdes. Il en existe deux majoritaires. D'abord, le récepteur CB1, exprimé dans le système nerveux central (hippocampe, cortex, cervelet, ganglions de la base), mais aussi dans certains tissus périphériques. Son activation module l'activité de plusieurs neurotransmetteurs comme la GABA, le glutamate et la dopamine agissant ainsi sur la douleur, l'anxiété, la mémoire et la plasticité neuronale. Chez le chien, le récepteur CB1 est sur-exprimé dans le cerveau, ce qui le rend plus sensible aux effets du THC que l'Homme, on voit notamment des effets neurotoxiques même à faible dose. (De Briyne et al., 2021; Freundt-Revilla et al., 2017)

Ensuite le récepteur CB2 est, quant à lui, localisé principalement sur les cellules immunitaires et gliales. Lors de processus inflammatoire ou neurodégénératif son expression est fortement augmentée. Il influe directement sur l'immunité avec son effet immunomodulateur mais aussi grâce à la régulation de l'apoptose. Il joue un rôle également un rôle dans la modulation de la réponse inflammatoire. (Ukai et al., 2023a)

Les derniers composants du système endocannabinoïde sont les enzymes métabolisantes. Leur rôle est de contrôler la durée d'action des endocannabinoïdes.

En effet il y a la *Fatty Acid Amide Hydrolase* (FAAH) et la *Monoacylglycerol Lipase* (MAGL) et elles ont pour fonction de dégrader respectivement l'AEA et le 2-AG, lorsque leur action n'est plus requise. (Landa et al., 2022; Ukai et al., 2023a)

Au sein de l'organisme l'ECS interagit avec de nombreux autres récepteurs cibles. En effet on peut noter des interactions avec le canal cationique TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid type 1*) impliqué dans la nociception et la régulation thermique, avec le GPR55 (*G protein-coupled receptor 55*) autrement appelé « récepteur cannabinoïde orphelin » agissant sur les concentrations intracellulaires en calcium et sur les processus inflammatoires et enfin avec les récepteurs nucléaires comme les PPAR γ / α (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma/alpha*) jouant un rôle dans la modulation du métabolisme lipidique et de l'inflammation. (Ukai et al., 2023a)

En résumé, l'ECS est un système de régulation biologique majeur, il participe notamment au maintien de l'homéostasie.

Chez le chien, la forte densité de récepteur CB1 dans le système nerveux central fait du CBD une molécule thérapeutique potentiellement intéressante mais aussi délicate au vu des risques liés à la présence de THC et de la variabilité de composition des produits contenant du CBD.

2) Mécanismes d'action

1. Interaction indirecte avec les récepteurs CB1 et CB2

Le CBD se différencie du THC notamment par son mode d'action. En effet le THC agit comme un agoniste partiel direct des récepteurs CB1 et CB2, alors que CBD a une affinité faible pour ces récepteurs. (Corsato Alvarenga et al., 2023)

Sur le récepteur CB1, le CBD agit comme par modulation allostérique négative, c'est-à-dire qu'il réduit ou atténue l'activité induite par les autres ligands sans les empêcher de se lier complètement, c'est cette caractéristique qui explique ses faibles effets psychoactifs mais aussi sa capacité à moduler la douleur, l'anxiété ; il inhibe la libération de GABA et de glutamate. Il agit aussi en inhibant des canaux calciques voltage-dépendants ce qui diminue encore la transmission synaptique des neurotransmetteurs impliqués dans la nociception. En agissant sur le récepteur CB1, le CBD permet d'activer des canaux K⁺ (GIRK) qui entraînent une hyperpolarisation de la membrane neuronale ainsi le neurone est moins excitable, on note alors un effet neuroprotecteur et antalgique. Enfin, le CB1 en inhibant l'adénylate cyclase permet de réduire la concentration cellulaire d'AMPc et l'activité de la protéine kinase (PKA), ce qui influe directement sur la nociception, l'humeur, et l'activité neuronale globale. (Brutlag & Hommerding, 2018 ; Miranda-Cortés et al., 2023)

Sur le récepteur CB2, le CBD agit comme un agoniste indirect, c'est-à-dire qu'il augmente l'activité du récepteur sans se lier directement au site actif. Il module l'environnement du récepteur augmentant la disponibilité du ligand endogène, l'endocannabinoïde AEA, antalgique naturel. En effet, le CBD inhibe l'enzyme FAAH empêchant ainsi la dégradation de l'AEA, prolongeant ainsi son action antalgique. L'activation du CB2 entraîne une diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires et augmentation des cytokine anti-inflammatoires, participant ainsi à la régulation de la douleur inflammatoire et neuropathique. (Brutlag & Hommerding, 2018 ; Miranda-Cortés et al., 2023; Yu & Rupasinghe, 2021)

De fait, le CBD n'agit pas comme un agoniste direct des récepteurs CB1 et CB2, c'est une molécule pléiotrope qui par son action indirecte sur plusieurs cibles a des propriétés antidouleur, anti-inflammatoires et anxiolytiques, sans effets psychotropes contrairement au THC.

2. Modulation des récepteurs vanilloïdes, sérotoninergiques et adénosiques etc.

Comme dit précédemment, le CBD agit sur différentes cibles.

Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} (5-hydroxytryptamine receptor 1A) exprimés dans l'hippocampe, le cortex préfrontal et l'amygdale sont des régions clés dans la régulation de l'anxiété, du stress et de la dépression et sont une des cibles d'action du CBD. Ce dernier est un agoniste partiel du 5-HT_{1A} et entraîne une inhibition de l'adénylate cyclase, une diminution de l'AMPc intracellulaire et donc une ouverture des canaux potassiques provoquant ainsi une hyperpolarisation neuronale, le neurone est moins excitable et il y a une réduction de la libération de neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate. Tout cela contribue à l'effet anxiolytique, antidépresseur et neuroprotecteur du CBD.

L'étude de Yu & Rupasinghe, 2021 suggère un effet anxiolytique comparable à celui des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), cependant chez le chien, aucune preuve clinique n'a démontré l'effet anxiolytique direct. (Potschka et al., 2022; Yu & Rupasinghe, 2021)

Les canaux vanilloïdes TRPV1 constituent aussi une cible du CBD. Ce sont des canaux ioniques perméables au calcium et au sodium. Ces canaux sont exprimés dans les fibres nerveuses sensorielles, la peau, les muqueuses et la moëlle épinière et sont impliqués dans la douleur, la thermorégulation, la protection des muqueuses et l'inflammation.

Le cannabidiol agit comme un agoniste des TRPV1 et provoque une entrée de calcium dans l'espace intracellulaire, cette action répétée conduit à une désensibilisation des canaux et une diminution de l'excitabilité neuronale.

De ce fait, le CBD atténue les douleurs inflammatoires et neuropathique.

De plus, les TRPV1 interviennent dans l'inflammation des muqueuses et de la peau, leur modulation par le CBD explique l'effet antiprurigineux potentiel du CBD ainsi que l'effet bénéfique dans certains troubles inflammatoires digestifs et respiratoires.

Enfin en inhibant la FAAH, le CBD augmente la concentration de l'AEA qui potentialise l'activation et la désensibilisation des canaux TRPV1, on observe alors un effet synergique des différentes cibles. (Brutlag & Hommerding, 2018; Corsato Alvarenga et al., 2023; Potschka et al., 2022; Yu & Rupasinghe, 2021)

Le cannabidiol agit également sur les récepteurs de la glycine GLRA3 (glycine receptor alpha 3), présents dans la moëlle épinière. En effet, le CBD agit comme un modulateur positif allostérique de GLRA3, c'est-à-dire qu'il ne l'active pas directement mais amplifie la réponse du récepteur à la glycine. Lorsque cette dernière se lie au récepteur, il y a une entrée massive des ions chlorure (Cl⁻), entraînant une hyperpolarisation neuronale et donc une diminution de l'excitabilité. Le CBD permet donc une réduction de la transmission des signaux douloureux dans la moëlle épinière, notamment ceux liés à la douleur neuropathique chronique. Par cette action, le CBD contribue aussi à restaurer un équilibre entre excitation et inhibition neuronale qui se trouve souvent perturbé dans les états de douleur chronique et persistante. (Yu & Rupasinghe, 2021)

Le CBD agit aussi sur le récepteur GPR55 appelé le « récepteur endocannabinoïde orphelin » situé dans le système nerveux central, l'hippocampe, et la moëlle épinière, les cellules immunitaires ainsi que dans divers tissus périphériques. Lorsqu'il est activé le GPR55 stimule la phospholipase C (PLC) ce qui engendre une augmentation du calcium intracellulaire, ce mécanisme favorise la libération de glutamate et des cytokine pro-inflammatoires TNF- α et IL-12. Cela contribue au maintien de l'excitabilité neuronale et de l'inflammation.

Le CBD agit sur le GPR55 comme un antagoniste en bloquant l'augmentation intracellulaire de calcium, en réduisant la libération du glutamate et en limitant la production de cytokines pro-inflammatoire. On note donc son effet antiépileptique, anti-

inflammatoire et neuroprotecteur. (Corsato Alvarenga et al., 2023 ; Di Salvo et al., 2023 ; Ukai et al., 2023)

Les récepteurs nucléaires PPAR γ et dans une moindre mesure les PPAR α sont des cibles du cannabidiol. Ces récepteurs sont des facteurs de transcription qui, lorsqu'ils sont activés, régulent l'expression de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme, l'inflammation et la neuroprotection.

Le CBD est un agoniste de ces récepteurs, leur activation permet une augmentation de la production des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10, une réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6), une diminution du stress oxydatif. (Corsato Alvarenga et al., 2023; Ukai et al., 2023a)

La cannabidiol inhibe les enzymes FAAH et MAGL empêchant ainsi la dégradation des endocannabinoïdes AEA et 2-AG. Cela augmente leur biodisponibilité et permet de prolonger leurs effets antalgiques et homéostatiques. (Corsato Alvarenga et al., 2023)

Enfin le CBD inhibe la recapture de l'adénosine, favorisant ainsi une action anti-convulsivante par hyperpolarisation post-synaptique. (Potschka et al., 2022)

Finalement, le cannabidiol agit par une combinaison complexe de mécanismes : la modulation sérotoninergique via les récepteurs 5-HT $1A$, activation et désensibilisation des canaux TRPV1, antagonisme du récepteur GPR55, activation de PPAR γ et inhibition de enzymes FAAH et MAGL. Ces multiples cibles confèrent au CBD ses effets antidouleur, anxiolytiques anticonvulsivant et anti-inflammatoire, bien que leurs conséquences cliniques n'aient pas encore été complètement démontrées.

3) Effets physiologiques associés

Le CBD est donc une molécule pléiotrope, associée à de nombreux effets potentiels.

Tout d'abord, le CBD agit comme un anti-inflammatoire. En effet le CBD stimule de façon indirecte les récepteurs CB2 présents sur les leucocytes, les macrophages et les lymphocyte T entraînant l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IFN- γ), la suppression des chimiokines (GM-CSF), la prolifération de lymphocytes T régulateurs et l'induction de l'apoptose des lymphocytes T effecteurs. (Corsato Alvarenga et al., 2023 ; Potschka et al., 2022 ; Yu & Rupasinghe, 2021)

Il agit sur la régulation de NF- κ B, un facteur central de l'inflammation chronique. Il agit aussi via l'activation du récepteur nucléaire PPAR γ . Ces mécanismes conduisent à une réduction de l'infiltration cellulaire dans les tissus inflammés et à une augmentation des cellules T-régulatrices. Les études in vitro et sur les rongeurs confirment ces mécanismes.

Cependant les études cliniques chez le chien donnent des résultats inconstants. Celle de Gamble et al., par exemple, montre une amélioration de la sensibilité douloureuse et de la mobilité tandis que celle de Verrico et al. 2020 relève une perception positive par les propriétaires mais sans amélioration des scores cliniques. (Di Salvo et al., 2023)

Certaines études rapportent aussi une amélioration du prurit. En effet, du fait de son action sur les récepteurs CB1 et CB2, sur les récepteurs TRPV1 présents dans l'épiderme, l'activation des PPAR γ , et l'inhibition de cytokines impliquées dans le prurit (MCP-1, IL-31, IL-34), le CBD pourrait avoir des effets prometteurs dans la gestion de certaines dermatoses. (Ukai et al., 2023a)

Le CBD est parfois utilisé également dans un objectif de gestion de la douleur. Il agit en plusieurs points comme l'inhibition des voies nociceptives du système nerveux central grâce à son action sur le récepteur CB1, la réduction de l'inflammation via les récepteurs CB2, une augmentation de l'AEA par l'inhibition de la FAAH, l'activation et désensibilisation des canaux TRPV1 et la modulation des récepteurs GLRA3 dans la moëlle épinière impliqués dans la douleur neuropathique. Les études montrent que les réponses au traitement restent dose-dépendantes et les résultats cliniques variables. (Yu & Rupasinghe, 2021)

Ensuite, le CBD est connu pour son effet anticonvulsivant. En effet son action sur les canaux TRPV1, l'antagonisme du récepteur GPR55 et l'augmentation de

l'adénosine extracellulaire conduisent à un effet anticonvulsivant réel. (Di Salvo et al., 2023)

Le CBD est également utilisé dans l'optique de résoudre des problématiques comportementales comme l'anxiété. Sur ce plan, le cannabidiol a également plusieurs cibles : la modulation des CB1, l'inhibition de la FAAH, la désensibilisation de TRPV1 et l'activation des récepteurs 5-HT1A. La perception positive par les propriétaires pour cet effet anxiolytique contraste avec le manque de preuve clinique des études. (Corsato Alvarenga et al., 2023; Potschka et al., 2022; Yu & Rupasinghe, 2021)

Enfin, le CBD pourrait avoir un potentiel effet anti-cancéreux par l'inhibition (démontrée *in-vitro*) de la viabilité et de la prolifération de cellules tumorales, l'induction de l'apoptose et la réduction de la migration cellulaire. (Corsato Alvarenga et al., 2023; Potschka et al., 2022)

Le CBD est donc une molécule prometteuse dans des domaines variés cependant le manque de preuve cliniques et les résultats variables montrent la nécessité d'essais contrôlés robustes pour confirmer ses potentiels effets thérapeutiques.

4) *Notion d'effet d'entourage avec les autres cannabinoïdes et terpènes*

En plus de ces actions sur ses nombreuses cibles, le CBD agit en synergie avec d'autres phytocannabinoïdes présents naturellement dans la plante *Cannabis sativa*. En effet dans les extraits de CBD à spectre complet ou à large spectre, nous retrouvons des cannabinoïdes (CBG, CBC...), des flavonoïdes et des terpènes (limonène, linalol). Ces molécules semblent agir en synergie avec le CBD potentialisant ainsi ses effets. C'est ce qu'on appelle l'effet d'entourage.

Ce mécanisme est intéressant notamment car il permettrait de diminuer les doses minimales efficaces de CBD et d'expliquer pourquoi les préparations à bases d'extrait complet ou large seraient plus efficaces et mieux tolérées que l'isolat pur de CBD. (Corsato Alvarenga et al., 2023; Potschka et al., 2022; Yu & Rupasinghe, 2021)

5) Facteurs influençant l'efficacité et variabilité de la réponse

La variabilité de réponse observée et l'efficacité du CBD chez les chiens dépendent de plusieurs facteurs pharmacologiques et physiologiques.

La race, le poids et le métabolisme individuel de l'animal suggèrent une variabilité pharmacogénétique expliquant que certains chiens sont plus réceptifs que d'autres.

La durée du traitement influence aussi l'efficacité du traitement, des traitements prolongés entre 2 et 4 semaines permettraient une stabilisation de la concentration plasmatique et des effets cliniques plus marqués.

La forme galénique influence fortement la biodisponibilité, les huiles sont généralement mieux absorbées que les capsules ou les gélules, ce qui impacte directement la biodisponibilité qui sera donc plus élevée.

La biodisponibilité serait également impactée par la présence d'un repas au moment de l'administration du traitement, en effet le CBD serait 5 fois plus biodisponible lors d'administration avec le repas.

Enfin, comme vu précédemment, le type de formulation impacte l'efficacité du traitement. Les préparations à base de CBD *full* ou *broad spectrum* seraient plus efficaces, en raison de l'effet d'entourage, par comparaison avec les isolats purs. (Di Salvo et al., 2023)

2. Pharmacocinétique

1) Absorption et biodisponibilité variable

L'absorption du CBD est influencée par la forme galénique, la présence d'aliments, la formulation du produit mais aussi par la voie d'administration. La voie orale est la plus utilisée et étudiée chez le chien. En raison d'un effet de premier passage hépatique important la biodisponibilité est comprise entre 6 et 19%, ce qui est

relativement faible. Pour essayer de maximiser cette absorption, différentes formes galéniques ont été testées et l'étude de McGrath et al. 2019 a confirmé que l'huile serait la forme galénique la mieux assimilée par rapport aux gélules, capsules et crème transdermiques. En effet chez le chien la biodisponibilité relative est de 100% pour l'huile, contre 54,7% pour les capsules et seulement 9,9% pour les crèmes transdermiques. L'administration d'huile permettrait donc d'obtenir des concentrations plasmatiques plus élevées. Ces résultats sont appuyés par l'étude de Polidoro et al., 2022 qui a comparé les voies d'administration orale, intranasale et rectale et a montré que le profil pharmacocinétique le plus intéressant restait la voie orale. En effet avec une dose administrée de 20mg de CBD, la concentration maximale (Cmax) serait de 11,4ng/mL en intranasal, de 23,1ng/mL par voie rectale et de 46,8ng/mL par voie orale. (McGrath et al., 2019; Polidoro et al., 2022)

La présence de nourriture riche en graisse augmente la biodisponibilité de la molécule pouvant la multiplier par cinq.

Enfin la voie sublinguale reste pour l'instant exploratoire, et pourrait partiellement diminuer l'effet de premier passage hépatique, cependant les données chez le chien sont encore peu nombreuses à ce sujet.

Pour conclure, l'administration par voie orale de préparation huileuse en association avec un repas riche en graisse, reste, malgré ses limites, la référence pour une absorption optimale du CBD chez le chien. (Corsato Alvarenga et al., 2023; Di Salvo et al., 2023; Polidoro et al., 2022; Potschka et al., 2022)

Voie d'administration	Forme galénique	Biodisponibilité relative (%)	Cmax (ng/mL)	Référence
<i>Per os</i>	Huile	100 (référence)	46,8	Polidoro et al., 2022
<i>Per os</i>	Capsule/gélule	54,7	25,6	McGrath et al., 2019

Voie d'administration	Forme galénique	Biodisponibilité relative (%)	Cmax (ng/mL)	Référence
Transdermique	Crème	9,9	4,63	McGrath et al., 2019
Intranasale	Solution/spray	24,3	11,4	Polidoro et al., 2022
Rectale	Suppositoire	49,4	23,1	Polidoro et al., 2022

Tableau 1 : Comparaison des différentes biodisponibilités du CBD en fonction de la forme galénique

2) Distribution tissulaire et passage de la barrière hémato-encéphalique

Le CBD est une molécule hautement lipophile et peu hydrosoluble, ces caractéristiques impactent directement ses capacités de distribution tissulaire.

Une fois absorbé le CBD se lie fortement à l'albumine, aux lipoprotéines et aux hématies facilitant ainsi son transport et sa redistribution systémique.

Sa lipophilie favorise une distribution rapide dans les tissus riches en graisses comme le foie, le tissu adipeux, les muscles. Cela lui permet aussi de franchir facilement la barrière hémato-encéphalique, accédant ainsi au système nerveux central.

Sa demi-vie plasmatique est relativement courte, de 2 à 4h, pourtant ses effets biologiques peuvent persister.

Ceci s'explique par la capacité du CBD à être stocké dans les tissus riches en graisse et les phénomènes de redistribution.

La distribution du CBD dans les différents tissus est influencée par la vidange gastrique et ces phénomènes de redistribution. (Corsato Alvarenga et al., 2023)

3) Métabolisme hépatique (CYP450) et rôle des enzymes spécifiques chez le chien

En ce qui concerne son métabolisme, le CBD est principalement pris en charge par le foie et plus précisément par les enzymes du cytochrome P 450 (CYP450). Ce sont les isoformes CYP3A et CYP2C qui assurent l'hydroxylation et la décarboxylation du CBD. De ces transformations chimiques, résultent des métabolites actifs comme le 7-OH-CBD. Chez le chien, le CBD présente une clairance hépatique comprise en 9 et 15 mL/min/kg.

Un métabolisme extra-hépatique minime a lieu notamment dans les intestins et les poumons, contribuant à la variabilité de la pharmacocinétique.

Chez les chiens, une variabilité interindividuelle et interraciale importante a été décrite, suggérant des différences d'expression ou d'activité des isoenzymes hépatiques selon les individus et les races.

Le CBD est reconnu comme un inhibiteur du CYP450, cela induit donc des interactions avec d'autres molécules métabolisées par les mêmes voies : certains antiépileptiques (phénobarbital), des sédatifs ou encore des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Le métabolisme hépatique du CBD conditionne à la fois son efficacité, sa durée d'action et aussi son innocuité et son risque d'interférer avec d'autres traitements. (Corsato Alvarenga et al., 2023; Di Salvo et al., 2023; Miranda-Cortés et al., 2023)

4) Élimination : voie biliaire et urinaire

Chez le chien l'élimination du CBD se fait majoritairement par la voie biliaire, avec une excrétion majoritaire dans les fèces, environ 65 à 80 % de dose absorbée. Cette élimination est souvent accompagnée d'une recirculation entéro-hépatique qui peut prolonger ses effets dans l'organisme.

Il y a environ 10 à 20 % de la dose absorbée qui serait éliminée par la voie urinaire, après transformations métaboliques via la β - et α -oxydation.

Comparativement, chez le chat, l'absorption et les concentrations plasmatiques atteintes sont significativement plus faibles que chez le chien, le profil de l'élimination est donc sensiblement différent.

Ainsi, l'élimination du CBD est principalement fait par la voie biliaire-fécale, la voie urinaire étant minime, et reste fortement influencée par la formulation, la durée du traitement et les variations interspécifiques et interraciales. (Corsato Alvarenga et al., 2023; Di Salvo et al., 2023; Miranda-Cortés et al., 2023)

5) Étude de la demi-vie, C_{max}, T_{max}, AUC chez les différentes races canines

La CBD présente une absorption relativement rapide par voie orale, et une distribution étendue dans les tissus grâce à ses propriétés lipophiles.

La concentration plasmatique chez le chien varie entre 102 et 846 ng/mL selon la dose, et la formulation administrées. Le temps nécessaire pour atteindre ce pic plasmatique se situe en moyenne entre 1,4 et 2h. La demi-vie plasmatique est relativement courte, de 2 à 4h après une administration unique, mais cette dernière s'allonge et peut atteindre 9h en cas d'administration prolongée et répétée, grâce aux effets de l'accumulation dans les tissus riches en graisse et le foie.

Pour étudier l'exposition systémique au CBD chez les chiens nous nous sommes intéressés, à l'aire sous la courbe (AUC) qui confirme une forte variabilité interindividuelle et interraciales, cela suggère des différences métaboliques et/ou enzymatiques entre les différences race canines. (Kogan et al., 2019)

III. Formes galéniques et modes d'administration

Le marché du CBD est en pleine expansion, on retrouve dans le commerce des produits destinés à la consommation humaine mais également beaucoup de produits pour les animaux de compagnie.

Ces produits sont disponibles en vente libre dans les magasins spécialisés en CBD, sur Internet, ou encore chez certains vétérinaires.

On trouve une large diversité de formes galéniques de ce produit, en effet, on trouve principalement des huiles à mélanger avec la nourriture. On peut aussi trouver des comprimés pelliculés ou des gélules permettant un dosage précis de la molécule. Sur certain site de revente de *petfood* on trouve également des pâtées appétentes à base de foie enrichies en CBD, ainsi que des friandises y compris sous formes de bâtonnets alliant ainsi l'hygiène bucco-dentaire et le CBD.

Pour finir avec le CBD par voie orale, on trouve aussi des protéines de chanvre et des mélanges d'herbe de chanvre en poudre à saupoudrer sur les rations des animaux.

On trouve aussi quelques formes galéniques pour une application locale comme les huiles pour application cutanée en massage ou les baumes cutanée et pour les coussinets.

Cette diversité de présentation reflète à la fois la volonté d'adapter le mode d'administration aux préférences des propriétaires et des animaux et le besoin de répondre à une demande en croissance.

IV. Historique de l'utilisation du CBD en médecine vétérinaire

L'utilisation du CBD en médecine vétérinaire s'inscrit dans la continuité des recherches menées en médecine humaine et reste encore récente.

Bien que le chanvre soit utilisé depuis des millénaires, en effet la première préparation à base de cannabis qui a été utilisée à des fins médicales daterait de 2700 avant JC et ce n'est qu'à partir de 1990 avec la découverte du système endocannabinoïde, que l'intérêt scientifique pour ses applications en médecine vétérinaire émergea. Au départ, les études portaient sur les effets du THC, ce dernier fut rapidement écarté au vu de sa grande toxicité et ses effets psychotropes marqués chez le chien. Le CBD, une alternative non psychotrope, et mieux tolérée a retenu l'attention.

Avec l'essor du marché du bien-être, et la commercialisation massive des produits à base de CBD à partir de 2015, les premiers essais cliniques vétérinaires sur l'effet du CBD sur l'arthrose ou l'épilepsie idiopathique ont été menés.

De plus en plus de propriétaires considèrent le CBD comme une alternative naturelle et abordable pour soulager leurs animaux de compagnie, notamment en cas d'anxiété, d'arthrose ou d'épilepsie.

D'après Corsato Alvarenga et al., 2023, le marché du CBD vétérinaire atteindrait 3,05 milliards de dollars entre 2021 et 2025 avec une croissance annuelle de 30%. Cet engouement rapide pour cette molécule, coïncide avec la légalisation du CBD et/ou du cannabis dans certains pays, le rendant de surcroît plus accessible. (Corsato Alvarenga et al., 2023)

D'après une étude de Kogan et al. menée au États-Unis, 58,8% des propriétaires qui ont répondu à l'étude donnent actuellement du CBD à leur chien, 77,6% de ces propriétaires ont eu un diagnostic et une recommandation de leur vétérinaire.

Depuis plusieurs études pilotes et observations cliniques ont suggéré des effets potentiellement bénéfiques mais les preuves restent à ce jour limitées et contradictoires. (Kogan et al., 2019)

Aujourd'hui, le marché des produits à base de CBD continue à croître, notamment pour répondre à la demande des propriétaires, mais la réglementation et les données scientifiques demeurent toujours incomplètes. (Corsato Alvarenga et al., 2023; Potschka et al., 2022)

V. Cadre légal et éthique

1) Réglementation française et européenne concernant le CBD chez les animaux

La réglementation encadrant l'utilisation du CBD en médecine vétérinaire fait une distinction claire entre usage vétérinaire autorisé, usage complémentaire et produits en vente libre.

En effet selon l'ANSES « tout produit contenant du CBD revendiquant des propriétés thérapeutiques (par exemple, gestion de la douleur, de l'anxiété) est considéré comme un médicament vétérinaire. À ce titre, il doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) ou la Commission européenne, après évaluation de sa qualité, sécurité et efficacité. Actuellement, aucun médicament vétérinaire à base de CBD n'a reçu d'AMM en France ».

La décision du Conseil d'État du 29 décembre 2022, annulant l'interdiction de vente de fleurs et de feuilles de cannabis contenant moins de 0,3% de THC n'a pas changé ce cadre : un produit vétérinaire contenant du CBD ne peut être utilisé à des fins thérapeutiques qu'après l'obtention d'une AMM.

Cependant, lorsque les traitements conventionnels sont insuffisants ou inadaptés, les vétérinaires peuvent recourir à la prescription de phytothérapie ou des préparations magistrales sur le principe de la cascade selon l'article L.5143-4 du Code de la santé publique, mais cela reste encadré et exceptionnel.

En ce qui concerne les produits complémentaires, la réglementation européenne est claire et les produits à base de CBD pour animaux ne peuvent être commercialisés en tant que compléments alimentaires ou additifs qu'après autorisation préalable.

Or, aucune autorisation n'a été délivrée à ce jour dans ces catégories. Certains fabricants contournent cette contrainte en commercialisant leurs produits sous le statut particulier de « matière première pour aliments des animaux ». Ce statut ne requiert

pas d'autorisation spécifique mais soumet les produits aux règlements CE n°178/2002, n°1831/2003 et n°767/2009 qui stipulent qu'un aliment ne peut être mis sur le marché que s'il est sûr pour l'animal et dans le cas d'un animal producteur de denrées alimentaires, s'il ne rend pas dangereuses les denrées issues de cet animal.

Les discussions techniques au niveau européen concernant la fixation de teneurs maximales en Δ^9 -THC dans les matières premières pour aliments pour animaux issues du chanvre sont en cours de finalisation. Ce projet a pour objectif de modifier les annexes I et II de la directive 2002/32/EC sur les substances indésirables dans l'alimentation animale, pour ajuster les niveaux maximaux et les seuils d'action pour plusieurs substances dont le THC.

Les matières premières issues du chanvre comme la farine de chanvre, les fibres, les huiles, les graines, les tourteaux seraient concernés mais aussi les aliments complets.

Le projet propose à l'heure actuelle pour les aliments complets pour animaux une teneur en THC d'environ 0,5mg/kg et pour les matières premières issues du chanvre une teneur d'environ 7,5mg/kg

A ce jour, ces propositions n'ont pas encore été adoptées, et donc n'entrent pas encore en vigueur.

Enfin, en ce qui concerne les produits en vente libre (huiles, friandises, poudres, etc.), ils ne peuvent revendiquer aucune allégation thérapeutique. Leur vente est permise en tant que produits de bien-être ou matière première, à condition de rester conformes aux normes de sécurité, d'étiquetage et de composition fixées par la réglementation européenne. (<https://www.drogues.gouv.fr/le-cbd>)

2) Enjeux éthiques de l'utilisation d'une molécule issue du cannabis chez l'animal

L'utilisation du CBD en médecine vétérinaire soulève des enjeux éthiques spécifiques. En effet, le CBD provient de la plante *Cannabis sativa* tout comme le THC.

Le CBD est présent à l'état frais sous forme inactive dans la plante et possède une pharmacocinétique et une pharmacodynamique distincte du THC qui lui agit comme un agoniste partiel des récepteurs CB1 et est responsable d'effets psychoactifs bien connus.

L'usage thérapeutique du THC chez l'humain est limité, d'après Rosenberg et al. 2017, dans le cadre de l'épilepsie, il est mal toléré et inadapté. Il est même souvent associé à des effets délétères à long terme chez les jeunes adolescents en consommant à but récréatif, les exposant à des altérations de la fonction cognitive et à une augmentation des troubles psychiatriques. Ces observations sont aussi confirmées chez les rongeurs.

Sur le plan éthique il semble injustifiable d'exposer des animaux à une molécule dont la toxicité neurologique est connue.

Dans le même temps, l'essor commercial des produits à base de CBD a nettement influencé les habitudes de consommations des propriétaires, les exposants, ainsi à des produits non certifiés, sans contrôle de pureté ou d'étiquetage. Par conséquent, les animaux de compagnie sont exposés à des risques de consommation de produits contaminés ou contenant une dose toxique de THC.

L'enjeu éthique du vétérinaire consiste non seulement à exposer les risques d'utilisation de tel produits aux propriétaires, et d'écarter l'usage du THC chez les animaux mais aussi de s'assurer que le CBD utilisé provienne de laboratoire contrôlé et agréé, afin de garantir le bien-être animal et de renforcer la confiance dans le lien propriétaire-vétérinaire.

PARTIE 2 : L'« EVIDENCE-BASED VETERINARY MEDECINE » OU LA MEDECINE VETERINAIRE BASEE SUR LES PREUVES : CADRE METHODOLOGIQUE

I. Définition, principes et fondement de la médecine basée sur les preuves

1. Définition et objectif

La médecine basée sur les preuves ou *evidence based medicine* en anglais est une méthodologie développée dans les années 1990 visant à étudier l'information scientifique disponible, et de rechercher la meilleure preuve afin de répondre à une question clinique précise. (Vandeweerd, 2009)

L'*evidence-based veterinary medicine* (EBVM) repose sur trois piliers : les meilleures preuves cliniques issues de la recherche, c'est-à-dire, les études les plus rigoureuses, l'expertise et le jugement clinique du praticien, c'est-à-dire la capacité du clinicien à évaluer rapidement l'état de son patient, poser un diagnostic et estimer les risques et bénéfices, et enfin les valeurs, préférences et contraintes du propriétaire, sur le plan éthique, économique ou personnelle. (Huntley et al., s. d. ; Roudebush et al., 2004)

L'objectif de l'EBVM est d'aider le clinicien dans la prise de décision clinique en faveur des patients en évitant les erreurs d'interprétations liées aux croyances non vérifiées, aux expériences personnelles, et aux dogmes non fondés. (Holmes, 2009)

C'est une méthode qui aide à la gestion du doute et à la réduction des erreurs. (Vandeweerd, 2009)

En pratique, le clinicien doit savoir évaluer la qualité des données scientifiques disponibles mais aussi l'intégrer dans la prise de décision quotidienne pour ainsi diffuser les bonnes pratiques au sein de la profession. (Huntley et al., s. d.)

2. Origines et évolution du concept

Initialement développée dans les années 1990 à McMaster University au Canada, la médecine basée sur les preuves s'est imposée en médecine vétérinaire qu'à la fin des années 90. (Roudebush et al., 2004)

Puis au début des années 2000, la communauté scientifique et en particulier la profession vétérinaire ont reconnu la nécessité d'une démarche inéluctable vers la médecine factuelle. Cela a conduit à la multiplication des publications sur le sujet dans différentes espèces et discipline avec une intensification depuis 2007. (Vandeweerd, 2009)

L'EBVM ne remplace pas l'expertise clinique, elle vient l'enrichir avec des preuves objectives. Cependant, au vu des patients, les animaux, qui ne peuvent pas exprimer par le langage leur préférence, on prend en compte leur réaction notable (l'appétence ou la tolérance aux traitements) ainsi que la préférence des propriétaires et le contexte du foyer des animaux. Les choix de traitements sont donc influencés par les facteurs tels que les contraintes économiques du client, ou les préférences alimentaires des animaux. (Roudebush et al., 2004)

Cette approche repose sur trois fondements philosophiques : l'empirisme, qui tient compte des faits mesurables et observés, le positivisme qui établit la vérité par la méthode scientifique et enfin la falsifiabilité, un principe de Karl Popper qui indique qu'une hypothèse scientifique doit pouvoir être testée et potentiellement réfutée. (Holmes, 2009)

L'*evidence based veterinary medicine* aide non seulement les praticiens dans la prise de décisions cliniques mais également à mettre en évidence les failles de la recherche

scientifique, elle incite à se poser des questions cliniques précises, à hiérarchiser l'information dans pléthore de données parfois contradictoires.

La médecine basée sur les preuves renforce la collaboration entre chercheurs et cliniciens dans un but commun : établir des connaissances. (Roudebush et al., 2004)

3. Rôle de la MBE en médecine vétérinaire : outil de prise de décision clinique fondée sur des preuves, importance de l'intégration de la recherche clinique

L'EBVM constitue aujourd'hui un outil incontournable de prise de décision clinique. En effet, de plus en plus d'informations et de données scientifiques sont produites, et les professionnels font face à une explosion des connaissances scientifiques, il est donc indispensable de concevoir une méthodologie rigoureuse de hiérarchisation et d'évaluation de l'information. De cette façon, l'application clinique se basera sur les résultats des études les plus fiables et objectivement mesurables.

Cette démarche déjà largement intégrée en médecine humaine reste récente dans la pratique vétérinaire. En effet, cette pratique reste souvent cantonnée aux milieux universitaires et académiques, notamment à cause de la complexité des ouvrages et des publications, majoritairement rédigés en anglais, ce qui freine l'appropriation par des cliniciens sur le terrain.

De plus, la médecine basée sur les preuves peut devenir inconfortable puisqu'elle vise à fonder la pratique médicale sur les faits scientifiquement validés, qui peuvent parfois aller à l'encontre de l'expérience personnelle, des habitudes apprises lors du cursus scolaire ou déjà prises aux mentors, et des opinions propres à chaque praticien.

L'exemple historique de l'utilisation du flécaïnide en médecine humaine illustre l'importance de cette approche. En effet dans les années 1980, le flécaïnide était le traitement courant des arythmies ventriculaires. La logique physiopathologique semblait évidente et le médicament devait réduire le nombre de cas de mort subite en réduisant le nombre d'extrasystoles ventriculaires. Il a fallu attendre l'étude pivot CAST

effectuée entre 1989 et 1991 pour se rendre compte que le traitement aggravait l'état des patients et augmentait la mortalité en provoquant de graves troubles du rythme ventriculaire. (Greene et al., 1992) Cet exemple rappelle que seules des preuves solides et mesurables devraient guider la démarche médicale et que, lorsqu'elles ne sont pas disponibles, il convient de raisonner en termes de « meilleure preuve disponible » afin d'optimiser la décision thérapeutique.

De plus dans un contexte où les propriétaires d'animaux sont de mieux en mieux informés et souvent influencés par les données trouvées sur Internet, les professionnels de santé, vétérinaire, comme médecin, doit pouvoir justifier leurs choix diagnostiques et thérapeutiques en s'appuyant sur un raisonnement rationnel et scientifiquement étayé. Cependant il a été montré que 70% des praticiens ne consacrent que 15 à 60 minutes par semaine à la lecture scientifique, un temps dérisoire face à la masse d'articles publiés. (Vandeweerd, 2009)

La médecine basée sur les preuves se trouve être un cadre méthodologique permettant de gagner en efficacité en distinguant rapidement les données solides des publications de faible qualité.

Cependant le manque de temps, les préférences de lecture, l'accès limité à certaines publications et la formation insuffisante à la lecture critique influence encore son utilisation.

En conclusion, si l'EBVM progresse, son intégration pleine et entière à la pratique vétérinaire reste ralentie. Pour y remédier, il apparaît crucial de renforcer la formation à l'évaluation critique des preuves, de mettre à disposition des ressources accessibles et validées, et de s'appuyer sur les réseaux professionnels pour diffuser et valoriser cette approche indispensable à une médecine fiable, innovante et moderne.

II. Les 5 étapes du processus de l'EBVM

La méthodologie de l'EBVM repose sur 5 étapes décrites dans le paragraphe suivant.

1. Formuler une question clinique claire

La première étape de la démarche de la médecine basée sur les preuves consiste à formuler brièvement et correctement une question clinique. La pertinence et l'efficacité des recherches bibliographiques dépendent de la clarté de la question clinique, c'est donc une étape clé de la méthodologie. En effet, une formulation précise permet de d'identifier les concepts et mots-clés pertinents, de cibler précisément les éléments à rechercher pour interroger les bases de données, mais aussi de définir le type de question posée (étiologie, fréquence, diagnostic, traitement, pronostic, risque ou prévention).

Pour guider cette étape, le centre d'EBM d'Oxford recommande l'utilisation de méthodes telles que le PICO ou le PECOT. Le modèle PICO, le plus connu et utilisé, repose sur quatre composantes : P définit la population, le patient ou le problème étudié ; I indique l'intervention envisagée, le traitement à essayer, la stratégie de prévention ou encore le test diagnostic ; C précise la comparaison avec une autre intervention ou l'absence d'intervention ; et O pour les résultats attendus (*outcomes* en anglais).

Le modèle PECOT est légèrement différent et moins couramment utilisé, et ajoute un cinquième élément : après le P qui indique la population, le problème ou le patient, le E correspond à l'exposition c'est-à-dire le facteur de risque, le traitement, le diagnostic ou le pronostic, le C comme précédemment définit la comparaison, le O correspond aux résultats (*outcomes*) et le T précise le temps. Ce dernier n'est utilisé que lorsqu'une période d'exposition spécifique doit être définie.

Ces méthodes rigoureuses et simple à utiliser permettent aux cliniciens de transformer une question pratique rencontrée dans leur quotidien en une interrogation scientifique précise et exploitable par les chercheurs. (Vandeweerd, 2009)

2. Rechercher les meilleures preuves disponibles

La deuxième étape de la démarche d'EBVM repose sur la recherche des publications scientifiques les plus pertinentes pour répondre à la question clinique formulée. Pour ce faire, les cliniciens s'appuient sur différentes sources d'information comme les revues systématiques, les bases de données primaires, les recommandations cliniques etc. La base de recherche la plus utilisée est *PubMed*. Cette base de données est centrée sur la médecine humaine mais incontournable puisqu'y figurent tout de même des publications vétérinaires. Pour aller plus loin, *CAB Abstracts* est une base de données plus riche en médecine vétérinaire, ainsi que *Scopus*, *Google Scholar*, *ScienceDirect* ou encore *Web of Science*. En plus de ces ressources, nous pouvons citer les bases spécialisées en médecine vétérinaire comme l'*International Veterinary Information Service* (IVIS) ou encore *VetMed*. Il existe également des sites offrant un accès aux revues systématiques et aux méta-analyses vétérinaires la *Cochrane Library* et le *Center for Evidence-Based Veterinary Medicine* (CEBVM). Les revues scientifiques comme le *Journal of Veterinary Medicine* (JAVMA) sont aussi de bonnes sources d'informations scientifiques. (Holmes, 2009; Huntley et al., s. d.)

Toutes ces bases de données représentent une quantité d'information vertigineuse. Il faut donc mettre en place une stratégie pour affiner la recherche.

Cette stratégie repose sur l'utilisation de mots clés pertinents, c'est à cette étape que la clarté de la question clinique est cruciale. En effet, si la question formulée lors de la première étape est précise et correcte, les mots clés se trouvent, dans la plupart des cas à l'intérieur.

Ces mots clés peuvent ensuite être associés à des opérateurs booléens afin d'étoffer la recherche.

Ces opérateurs sont des outils servant à combiner, élargir ou restreindre les résultats. Les principaux sont « AND » il sert à regrouper les résultats de recherche contenant deux termes (ex : *dog AND osteoarthritis*), « OR » qui sert à élargir le champ de recherche à l'un ou l'autre des mots clés (ex : *epilepsy OR anxiety*) et « NOT » qui exclut (ex : *osteoarthritis NOT cat*)

On peut aussi utiliser certaines ponctuations pour aider dans la recherche avec les guillemets « » pour recherche une expression exacte, ou encore l'astérisque * pour élargir les recherches à toutes les formes d'un mot (ex : **vet* pour *veterinary, veterinarian* etc)

Enfin, l'utilisation de certains filtres permet de trier les publications en fonction de la recherche par exemple selon le type d'étude : essais cliniques randomisés, cohortes, études cas-témoins, l'espèce étudiée, ou encore la date de publication.

A la fin de cette deuxième étape, une certaine quantité d'article est sélectionné afin d'être étudié plus précisément.

L'objectif est de réaliser une recherche systématique, méthodique et reproductible. Cette méthode permet de gagner du temps, et d'éviter les biais liés à la sélection des sources. Aussi, elle permet de garantir que la décision clinique repose sur les meilleures preuves disponibles, adaptées au contexte vétérinaire, et non sur des données incomplètes ou de faible qualité scientifique. (Toews, 2011)

3. Évaluer la validité et la qualité des preuves

La troisième étape de la méthode est l'évaluation de la validité et de la qualité des preuves. Il s'agit d'une étape cruciale pour la suite de notre raisonnement. En effet, toutes les publications scientifiques ne se valent pas, c'est d'ailleurs ce que pyramide de l'évidence illustre. Au sommet, avec les preuves les plus solides, il y a les essais cliniques randomisés en double aveugle, puis juste en dessous les études de cohortes, puis les études cas-témoins, les séries et rapports de cas et enfin les avis d'expert avec le niveau de preuve le plus bas. (Vandeweerd, 2009)

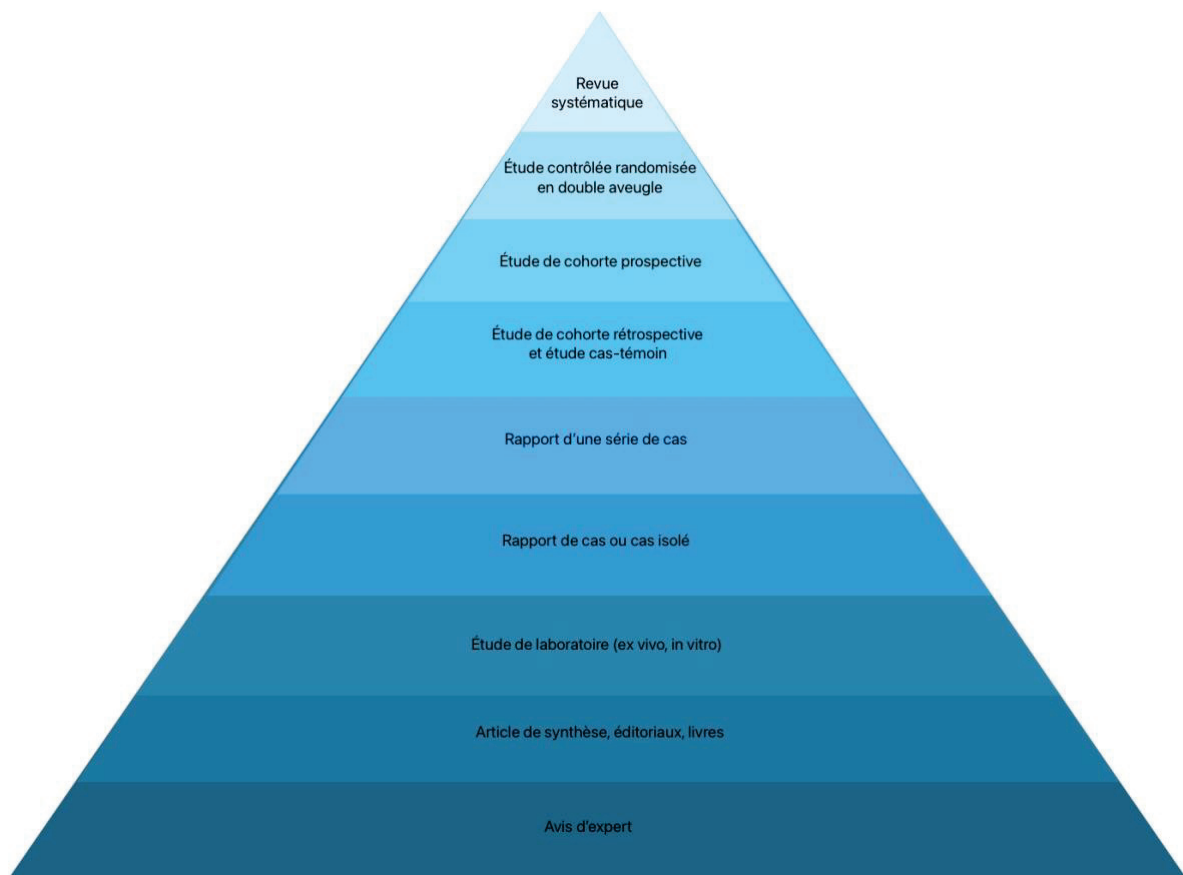


Figure 2 : Pyramide de l'évidence d'après Vandeweerd, 2009, modifié par Mahaut Ben Abel--Caplain

En fonction de la question posée (étiologie, diagnostic, traitement, pronostic) il y a des types d'étude plus pertinents que d'autres. En effet si la question concerne plutôt un traitement, le type de lecture la plus appropriée sera une étude contrôlée randomisée, alors que si la question concerne un diagnostic ou une fréquence, l'étude transversale est plus pertinente. Enfin si la question porte sur un facteur de risque ou un pronostic, les études de cohorte sont plus intéressantes. (Vandeweerd, 2009)

QUESTION	TYPE D'ÉTUDE IDÉAL
Traitement	Étude contrôlée randomisée
Facteurs de risque	Étude de cohorte et étude cas-témoin
Fréquence	Étude transversale
Diagnostic	Étude transversale
Pronostic	Étude de cohorte

Tableau 2 : Types d'études à privilégier selon le type de question posée d'après Vandeweerd, 2009

Un autre facteur à prendre en compte est la date de publication des données, en effet, plus la date de publication est ancienne plus les données scientifiques ont de chances d'être obsolètes, il convient donc de privilégier les publications les plus récentes afin d'intégrer à l'analyse des données scientifiques actuelles.

L'analyse critique de l'information scientifique comprend également la vérification de la qualité méthodologique de l'étude, en effet la qualité de l'échantillonnage, la rigueur méthodologique, la pertinence des comparateurs, la qualité du travail de statistique permettant de s'assurer que les résultats ne sont pas le fruit du hasard et qu'ils sont extrapolables à la population cible sont autant de facteurs à prendre en compte dans l'évaluation de la qualité d'un article. (Vandeweerd, 2009)

Selon l'étude de Huntley et al, la majorité des cliniciens lisent des articles scientifiques évalués par les pairs (*peer-reviewed*, c'est-à-dire qu'ils sont relus, critiqués et validés par des experts indépendants du même domaine avant de pouvoir être publiés dans une revue. Les pairs évaluent la qualité méthodologique, la pertinence scientifique, la rigueur statistique et l'originalité du travail. C'est un garde-fou contre les erreurs, les biais ou les conclusions infondées. Cependant cette étude révèle leur tendance de lecture : 77% ont tendance à ne lire que le résumé, 68% s'intéresse à la conclusion et 59% s'intéresse à la discussion. Les sections cruciales d'un article pour juger de sa qualité à savoir la méthodologie, les références et les conflits d'intérêt, sont souvent négligées et mises de côté, sauf chez les non-praticiens,

qui sont plus formés à la recherche et à la lecture critique d'article. (Huntley et al., s. d.)

Enfin, il convient de porter attention aux sources d'information, en effet dans la littérature primaire les essais cliniques, les études observationnelles, les rapports de cas, il s'agit de données brutes. La littérature secondaire regroupe les synthèses, les méta-analyses et les guidelines, et permet de gagner en fiabilité et en rapidité d'application. Enfin la littérature tertiaire représentée par les manuels, les fiches techniques, les ressources pédagogiques transmet une information vulgarisée mais souvent moins actualisée. (Toews, 2011)

Ainsi, la démarche EBVM exige non seulement d'identifier la meilleure preuve disponible, mais aussi de juger de sa robustesse, de sa pertinence et de son applicabilité en clinique vétérinaire.

1) Hiérarchie des preuves (essais cliniques randomisés, études observationnelles, etc.)

La notion de hiérarchie des preuves est très importante en EBM. Cette notion est représentée par la pyramide de l'évidence et permet de classer les études scientifiques selon leur fiabilité et leur pertinence clinique.

Au sommet de la pyramide se trouvent les essais cliniques randomisés contrôlés, réalisés chez l'espèce cible dans les conditions naturelles de maladie, il s'agit de la référence de validité scientifique : le biais est minimisé, l'extrapolation aux situations réelle est aisée et le niveau de preuve est élevé.

Juste après, sont représentés les essais cliniques randomisés menés en laboratoires ou en condition expérimentales. Ces études apportent des informations fiables mais plus difficilement extrapolables à la population cible. Les études de cohorte et les cas-témoins sont des études non randomisées. Enfin à la base de la

pyramide on retrouve les études avec le plus faible niveau de preuve comme les avis d'expert, les études descriptives.

Plus on monte dans la pyramide moins les études sont nombreuses mais plus leur niveau de preuve et leur validité clinique est élevée.

Cette pyramide est essentielle pour juger du niveau de preuve des études et hiérarchiser les sources. (Roudebush et al., 2004)

2) Outils d'évaluation critique : CONSORT, STROBE, GRADE

Pour évaluer un article il faut déterminer sa validité interne, c'est-à-dire sa qualité méthodologique et le contrôle des biais et sa validité externe soit l'applicabilité des résultats aux patients, la pertinence clinique tout en évaluant l'impact concret des résultats sur la prise de décision thérapeutique.

Pour ce faire, plusieurs outils ont été élaborés et sont aujourd'hui largement utilisés en EBVM.

Le premier outil est le CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) et permet l'évaluation des essais cliniques randomisés. Il comprend une check-list et d'un diagramme de flux vérifiant l'exhaustivité du rapport d'étude et la transparence, notamment concernant l'aveuglement, les pertes de suivi, l'analyse statistique et la randomisation de l'étude. Il permet de rendre compte de l'efficacité réelle de l'intervention testée et de limiter les biais. Une traduction en français des critères d'évaluation CONSORT se situe en annexe 1.

Le second outil s'applique aux études observationnelles c'est-à-dire les études de cohorte, cas témoin et les études transversales et s'appelle le STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*). C'est un outil qui fournit un cadre pour s'assurer que les informations essentielles sur le design, la sélection des participants, les variables étudiées ou encore les facteurs de confusion sont clairement rapportés. Il permet d'améliorer la qualité et la comparabilité des recherches observationnelles, particulièrement fréquentes en médecine vétérinaire. Une traduction en français de la liste de contrôle STROBE se trouve en annexe 2.

Enfin, le système GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) permet de juger la force des recommandations cliniques issues de la synthèse des preuves disponibles. Il classe les recommandations en « forte » ou « faible » selon la qualité des études, la cohérence des résultats, la balance bénéfice/risque et la taille de l'effet. Par la hiérarchisation claire et justifiée des données scientifiques, il permet l'élaboration de guides de bonnes pratiques.

Aussi, l'utilisation de ces outils permet aux cliniciens d'avoir un cadre strict pour juger de la pertinence et qualité des données scientifiques, ils constituent une garantie supplémentaire pour le praticien de prendre des décisions basées sur la solidité des preuves et applicables dans leur pratique quotidienne. (Toews, 2011)

3) *Les différents types de biais et les mesures adéquates pour les éviter*

En EBVM, l'objectif est d'évaluer la qualité des articles, cette évaluation passe notamment par l'identification des biais méthodologiques qui peuvent fausser les résultats de l'étude.

Le biais de sélection est lié à la répartition inégale ou non randomisée des participants dans les groupes d'étude, cela compromet la comparabilité des groupes.

Le biais de performance apparaît lorsque les chercheurs ou les patients sont influencés par la connaissance du traitement reçu, en effet, si l'étude n'est pas effectuée en aveugle, l'objectivité des résultats est réduite.

Le biais d'attrition apparaît lorsque des participants abandonnent l'étude en cours, cela entraîne une perte de données et potentiellement une distorsion des conclusions.

Enfin le biais de détection est lié à des différences dans le suivi des résultats ou leur évaluation.

Si ces biais ne sont pas correctement identifiés et corrigés, la validité interne et externe des études sont compromises.

De plus, en médecine vétérinaire, s'ajoutent à ces biais des difficultés supplémentaires comme l'accès limité ou payant à certains articles, le manque de temps pour les

praticiens en clinique pour mener une analyse complète, la formation restreinte en lecture critique et en recherche documentaire ainsi que l'hétérogénéité des publications vétérinaires.

Il est donc essentiel dans notre méthodologie d'identifier les biais afin de distinguer les différents niveaux de preuve des études et de garantir la meilleure décision clinique. (Toews, 2011)

Pour nous aider dans cette démarche le tableau présenté en annexe 3 regroupe les différentes questions à se poser lors de la lecture d'un article scientifique afin, dans un premier temps, d'identifier les différents biais et dans un second temps vérifier si les auteurs ont mis en place des mesures adéquates pour les gérer.

4) Notion de puissance statistique, taille d'échantillon, significativité

En EBVM l'interprétation correcte des résultats est très importante et repose sur la compréhension des notions de statistiques.

La puissance statistique d'une étude reflète sa capacité à détecter un effet réel si ce dernier existe. Elle dépend de la taille de l'échantillon, en effet si les participants sont trop peu nombreux, il y a risque de ne pas mettre en évidence de différence malgré sa présence, il s'agit d'une erreur de type II. A l'inverse lorsqu'il y a de très gros échantillon, on peut voir apparaître des différences statistiquement significatives mais cliniquement peu importantes.

Un résultat avec une valeur de $p < 0,05$ signifie qu'il y a moins de 5% de probabilité que l'effet observé soit dû au hasard.

Cependant cette significativité statistique n'indique en rien la pertinence clinique des résultats.

De plus, il faut faire la distinction entre efficacité et effectivité. En effet, l'efficacité reflète les résultats obtenus en conditions idéales, en laboratoire par exemple, alors que l'effectivité rend compte des résultats obtenus en condition réelles de pratique clinique. L'efficacité est indispensable pour pouvoir valider une intervention

(traitement, test diagnostic etc.) cependant c'est l'effectivité qui reflète le mieux son utilité dans le quotidien vétérinaire. (Roudebush et al., 2004)

Le choix des tests statistique à mettre en œuvre lors de l'étude est aussi important que le calcul de la puissance statistique. En médecine basée sur les preuves il est important de veiller au choix adéquat de ces choix. Pour nous aider dans cette démarche, il y a en annexe 4 un tableau détaillant les choix de tests statistiques à appliquer en fonction de plusieurs éléments comme le nombre, le type ou la dépendance des variables rencontrées.

La citation de Holmes, 2009 illustre bien ce propos et nous rappelle que « Même une différence très apparente peut être un artefact si elle n'est pas statistiquement testée ». L'approche critique de tous les résultats est nécessaire pour une prise de décision raisonnable et rigoureuse.

In fine, la taille de l'échantillon, la significativité et la puissance sont des paramètres essentiels à prendre en compte pour tirer des conclusions les plus objectives possibles, fiables et applicables. (Holmes, 2009)

4. Appliquer les résultats à la pratique clinique

L'application des résultats de la recherche à la pratique clinique consiste une étape importante de la méthodologie de la médecine basée sur les preuves.

Cela consiste à évaluer la validité externe et la transposabilité de l'étude à un patient réel et à vérifier que les conclusions sont bien adaptées au cas concret.

Il y a donc plusieurs interrogations à se poser : le patients présente-t-il des caractéristiques communes avec notre modèle d'étude ? (la race, le poids, l'état physiologique, les comorbidités) Les résultats sont-ils concordants et cliniquement pertinents ? (Roudebush et al., 2004)

Il faut également prendre en compte les contraintes pratiques : le coût pour les propriétaires, la possibilité de donner le traitement facilement, l'observance, la disponibilité, le mode de vie de l'animal et de son propriétaire, les interactions médicamenteuses avec d'autres traitements en cours.

Enfin, la dimension éthique et relationnelle doit également rentrer en ligne de compte, en effet c'est le propriétaire de l'animal qui décide de la suite en clinique il est donc primordial de prendre en compte son adhésion, ses préférences, ses attentes. (Vandeweerd, 2009)

Finalement, l'application des résultats au contexte clinique en EBVM demande de comprendre plus que la pathologie ou la clinique de l'animal mais bien de prendre en compte l'ensemble de son mode de vie ainsi que de son propriétaire afin de proposer des solutions durables, efficaces, adaptées et réalisables.

5. Évaluer la performance et améliorer la pratique

A la fin du processus, il convient de procéder à une autoévaluation du travail réalisé, en effet cette autoévaluation est inhérente à la philosophie de la médecine factuelle.

Cela permet de juger l'efficacité réelle de l'approche et implique de garder une trace des questions cliniques posées, des recherches bibliographiques menées. Il faut aussi pouvoir revenir sur le suivi des animaux, les décisions prises en accord avec les propriétaires et bien sur les résultats.

Cette prise de distance avec la méthode est nécessaire afin d'observer les effets réels, de les comparer avec les effets attendus. Cette étape permet aussi de rendre compte des bénéfices et des limites des interventions.

Il est essentiel d'enregistrer précisément les données et résultats afin d'établir un suivi complet de l'animal, d'améliorer la prise en charge des patients mais aussi d'enrichir les bases de données collectives vétérinaires.

Cette étape permet aussi une révision continue des pratiques. En effet les nouvelles données disponibles permettent d'actualiser les protocoles, de remettre en question nos pratiques en vue de toujours les améliorer. Cela permet à l'ensemble des praticiens de continuer de proposer une médecine de qualité, adaptée aux évolutions constantes du savoir, moderne et basée sur la meilleure preuve disponible.

En somme, cette étape participe à l'amélioration permanente de la médecine vétérinaire.

PARTIE 3 : L'« EVIDENCE-BASED VETERINARY MEDECINE » APPLIQUEE A L'UTILISATION DU CBD : ANALYSE DES INDICATIONS THERAPEUTIQUES DU CBD CHEZ LE CHIEN

Cette partie vise à mettre en œuvre la méthodologie détaillée dans la partie 2.

I. Formulation de la problématique

Comme nous avons pu le constater précédemment, le CBD est une molécule largement utilisée par les propriétaires d'animaux, parfois avec un conseil médical de la part de leur vétérinaire, parfois non.

Dans la plupart des cas, l'utilisation du CBD pour les chiens est motivée par la croyance à un ou des effets supposés et potentiels de la part des propriétaires ou des vétérinaires.

L'objectif de notre méthodologie est d'analyser avec rigueur les indications et les effets du CBD chez le chien.

Pour formuler notre question nous pouvons utiliser la méthode PICO :

Le P désigne la population ici les chiens.

Le I représente l'intervention : il s'agit de tester un produit à base de CBD dans le traitement de différentes affections : l'arthrose, l'épilepsie, l'anxiété ou les troubles du comportement.

Le C montre la comparaison : dans les différentes études sélectionnées nous identifierons, s'il existe, le traitement donné en comparaison ou le placebo.

Et le O désigne les résultats attendus : ici nous analyserons les publications afin de déterminer si le CBD a un intérêt clinique avéré ou non.

La problématique est donc la suivante : **Quelle est l'efficacité clinique du CBD chez le chien ?**

II. Stratégie de recherche et critère d'inclusion et d'exclusion des articles

Comme détaillé dans la partie II, les recherches bibliographiques pour répondre à la problématique ont été effectuées dans différentes bases de données : *PubMed*, *Google Scholar*, *Science Direct*.

Les mots clés utilisés pour sélectionner les articles étaient les suivants : *dog*, *osteoarthritis*, *pain*, *cannabidiol*, *CBD*, *epilepsy*, *anxiety*.

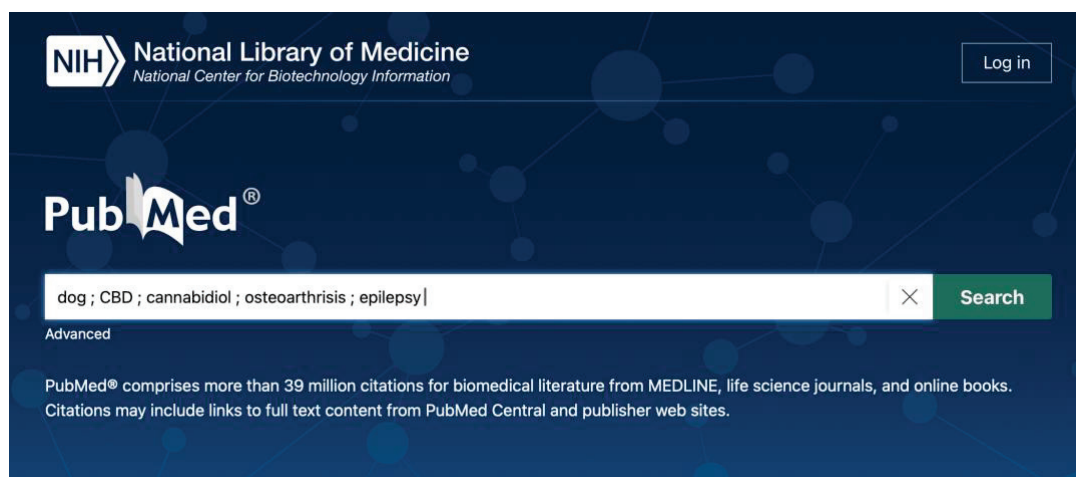


Figure 3 : Capture d'écran de la recherche par mots clés sur le moteur de recherche PubMed.

Pour faciliter les recherches les booléens les plus classiques comme AND, OR, NOT ont été utilisés.

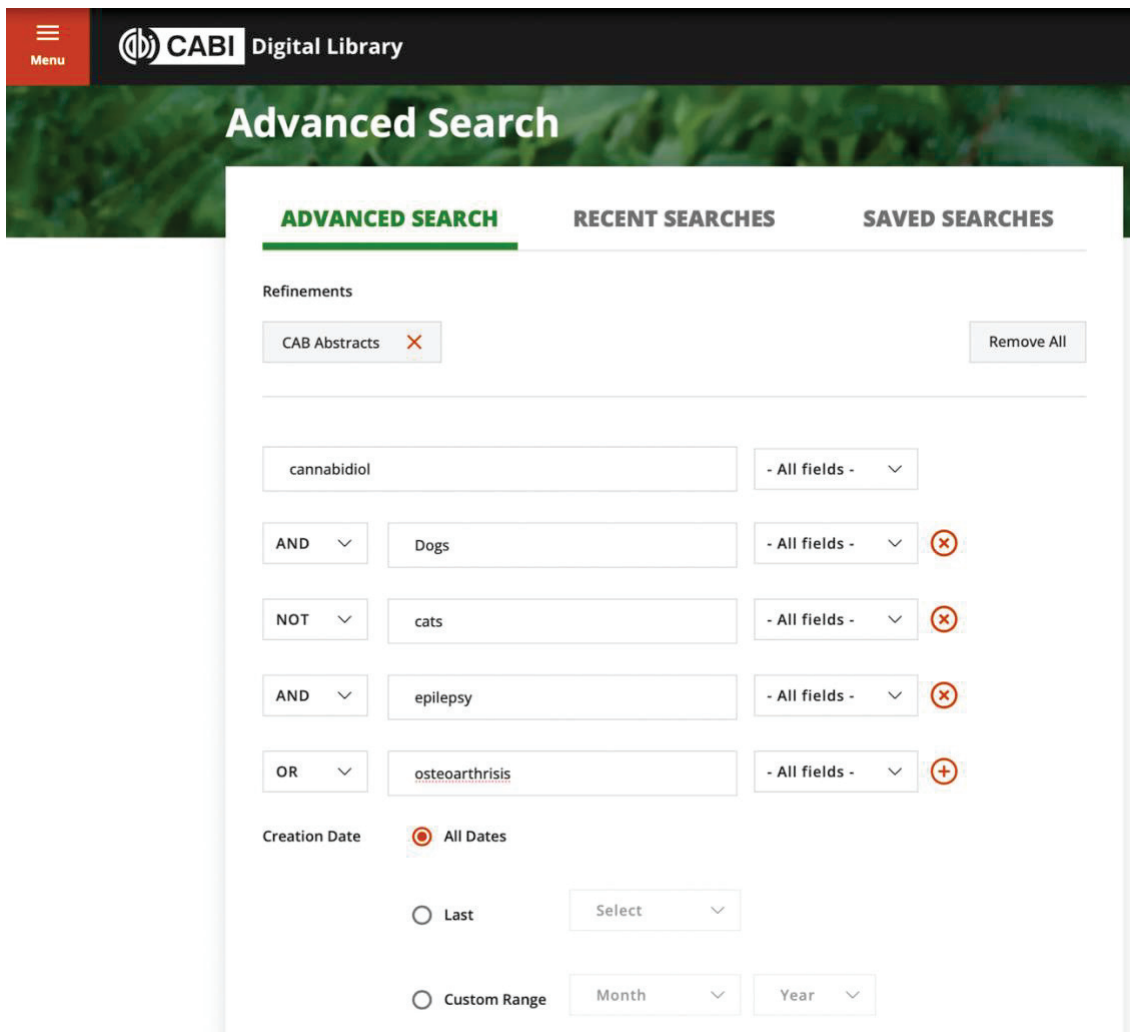


Figure 4 : Capture d'écran de la recherche par mots clés et avec l'utilisation des booléens sur le moteur de recherche CABI.

La période de recherche de bibliographie s'étend de juillet 2024 à septembre 2025.

Comme pour toute recherche bibliographique, des critères d'inclusions et d'exclusions ont été établis.

Le premier critère de sélection concernait l'espèce, en effet n'ont été sélectionnés que des articles concernant l'espèce canine.

Le second critère d'inclusion est la voie d'administration : nous n'avons que des articles dont la voie d'administration était la voie orale. Les essais cliniques pour les formes topiques ont été écartés.

De plus, une fiche analytique regroupant les différentes caractéristiques des articles comme le type d'étude (méta-analyse, observationnelle, expérimentale,

rétrospective, prospective, comparative ou non etc.), la randomisation, l'aveuglement a été remplie pour chaque article.

Au total 37 fiches ont été remplies. Un exemplaire de cette fiche analytique vierge est disponible en annexe 5.

À partir de ce travail, nous avons sélectionné en priorité les essais cliniques contrôlés randomisés. Pour certaines indications, ces données n'existaient pas, nous avons donc sélectionné des rapports de cas et des études pilotes.

Un autre critère important dans la sélection des articles a été leur facilité d'accès. En effet, nous avons privilégié les articles en accès libre, et facilement téléchargeables.

Nous avons pris soins de sélectionner des études relativement récentes, publiées entre 2018 et 2024.

Finalement, nous avons sélectionnés 15 articles, présentés dans le tableau suivant.

Auteur, date	Design de l'étude	Population de l'étude	Intervention	Contrôle	Financement
Verrico et al. 2020	Essai clinique randomisé, en double aveugle	Chiens avec arthrose clinique	Administration quotidienne de CBD (formes : "naked" ou liposomale, 20mg ou 50mg par jour)	Placebo	Medterra CBD, producteur de CBD
Gamble et al. 2018	Essai randomisé, en double aveugle	Chiens atteints d'arthrose	Huile riche en CBD (2 mg/kg toutes les 12 h)	Placebo	ElleVet Sciences : producteur de CBD : conflits d'intérêts possibles
Brioschi et al. 2020	Essai prospectif randomisé	Chien avec arthrose clinique + preuve radiographique	Huile de cannabidiol (CBD) administrée par voie orale transmucosale (OTM) à 2 mg/kg q12h, intégrée à	Oui	Non mentionné

Auteur, date	Design de l'étude	Population de l'étude	Intervention	Contrôle	Financement
			un protocole multimodal (AINS ou prednisone + gabapentine + amitriptyline).		
Kogan et al. 2020	Étude pilote	Chien avec arthrose clinique	Huile de chanvre <i>full spectrum</i> riche en CBD, PO BID (dose ajustée individuellement, 0,3–4,1 mg/kg).	Non	Non spécifié (CBD fourni par producteur local).
Marliani et al. 2024	Essai randomisé contrôlé en double aveugle	Chien de refuge avec troubles comportementaux	Supplémentation en huile contenant CBD (0,45–0,83 mg/kg BID, avec un peu de CBG et THC résiduel 0,18 %).	Huile placebo (MCT + vit E)	Non mentionné
Hunt et al. 2023	Essai randomisé, contrôlé en aveugle	Chien soumis à stress (solitude et trajet en voiture)	Une dose orale unique de CBD distillat sans THC ($\approx$ 4 mg/kg)	Placebo	Étude intégrée à un projet de sécurité à long terme sponsorisé par <i>Mars Petcare</i> ; CBD fourni par <i>Canopy Growth Corp.</i> → possible biais industriel
Flint et al. 2024	Essai randomisé contrôlé, en aveugle	Chiens transportés en voiture	CBD distillat THC-free, 4 mg/kg PO quotidien pendant 24 semaines	Placebo	Étude financée par <i>Mars Petcare</i> , CBD fourni par <i>Canopy Growth Corp.</i> → possible biais industriel Suite de l'essai de Hunt 2023
Corsetti et al. 2021	Essai prospectif contrôlé, randomisation	Chiens présents en refuge depuis plus de 9 mois.	Huile d'olive enrichie en CBD 5 %, administrée	Placebo	Pas de conflit d'intérêt déclaré

Auteur, date	Design de l'étude	Population de l'étude	Intervention	Contrôle	Financement
	alternée et observateur en aveugle		PO, 1 goutte/2 kg, 45 jours		
McGrath et al. 2019	Essai clinique randomisé en double aveugle	Chien avec diagnostic d'épilepsie idiopathique	CBD oral 2,5 mg/kg PO toutes les 12 h en plus du traitement antiépileptique en cours	Placebo	<i>Applied Basic Science Corps</i> (producteur de CBD) une auteure détient 5% d'actions : biais potentiel de financement
Rozental et al. 2023	Essai clinique randomisé en double aveugle <i>cross over</i>	Chiens atteints d'épilepsie idiopathique résistante aux antiépileptiques (≥ 2 crises/mois malgré ≥ 1 ASD).	CBD oral (5 mg/kg/j puis 9 mg/kg/j) ajouté aux antiépileptiques standards.	Placebo	Non mentionné
Garcia et al. 2022	Essai clinique randomisé croisé	Chiens avec épilepsie idiopathique réfractaire, partiellement contrôlée par ≥ 2 antiépileptiques	Extrait de chanvre riche en CBD/CBDA (≈ 1 mg/kg CBD + 1 mg/kg CBDA BID, soit 2 mg/kg toutes les 12h).	Placebo	Ellevet Sciences (producteur de l'extrait CBD/CBDA) → risque de conflit d'intérêts (certains auteurs consultants de la société)
Mogi et al. 2022	Série de cas rétrospective	Chiens atteints de dermatite atopique confirmée par dermatologue	Huile de chanvre contenant du CBD sans THC, administrée PO BID	Non	Don de Takakura <i>New Industries Inc.</i> (producteur de compléments alimentaires pour animaux) + subvention universitaire (potentiel conflit d'intérêts).

Auteur, date	Design de l'étude	Population de l'étude	Intervention	Contrôle	Financement
Mariga et al. 2023	Étude pilote, prospective randomisée contrôlée	Chiens atteints de dermatite atopique	Huile de cannabis <i>full spectrum</i> riche en CBD (21:1 CBD:THC), 2,5 mg/kg BID, 60 j	Placebo	Association brésilienne de patients de cannabis médicinal (AMA+ME, qui a fourni l'huile de CBD) + bourses publiques (CAPES, CNPq). → possible biais industriel
Da Silva et al. 2024	Rapport de cas	Chienne croisée, 2 ans, 25,5 kg, lupus érythémateux discoïde (DLE) confirmé histologiquement, résistante aux traitements standards (corticostéroïdes, tacrolimus).	Huiles de cannabis <i>full spectrum</i> , d'abord THC-dominantes (2:1 THC:CBD), puis CBD-dominantes (3:1 CBD:THC), dose titrée progressivement de 0,08 mg/kg/j à 2,64 mg/kg/j puis ajustée à la dose minimale efficace.	Non	Publication financée par une association brésilienne de cannabis médical (Alternativa). Les huiles utilisées provenaient de plusieurs ONG de cannabis → risque de biais.
Heriksen et al. 2024	Revue narrative descriptive, non systémique	Chiens de laboratoire et chiens sains étudiés pour des affections ophtalmiques	Cannabidiol (CBD), par voie orale ou topique, utilisé pour ses effets anti-inflammatoires, neuroprotecteurs et antinociceptifs.	Non	Pas de conflit d'intérêt déclaré

Tableau 3 : Présentation des études sélectionnées pour l'analyse des preuves, triées par indication

III. L'évaluation de la qualité des preuves par indication

Cette partie vise à analyser chaque article sélectionné. Cette analyse se fera conformément à la méthode décrite dans la partie II.

Un rappel de la physiopathologie de chaque maladie est disponible dans cette partie.

1. Gestion de la douleur et des inflammations notamment dans le cas d'arthrose

1) Rappels sur les mécanismes et la physiopathologie de l'arthrose

L'arthrose est une maladie chronique et dégénérative. Elle affecte les articulations, surtout chez les chiens âgés ou les animaux présentant une malformation articulaire congénitale (dysplasie, luxation) ou un traumatisme impactant l'intégrité articulaire. L'arthrose est progressive et irréversible, la structure de l'articulation est modifiée, cela aboutit à une douleur chronique et une limitation de la mobilité. La physiopathologie de l'arthrose canine repose sur plusieurs composantes.

Tout d'abord, il y a une inflammation de bas grade qui se met en place. Les cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et le TNF- α activent les synoviocytes et les chondrocytes ce qui engendrent une amplification de la réaction inflammatoire locale, dans l'articulation.

Ces cellules produisent des enzymes protéolytiques : les métalloprotéinases matricielles (MMP-3, MMP-13) et des aggrecanases (ADAMTS), responsables de la dégradation du collagène de type II et de l'aggrecane, composants de la matrice extracellulaire du cartilage. Ce dernier perd alors ses propriétés biomécaniques d'amortissement et de lubrification, endommageant ainsi l'articulation.

À l'imagerie, d'autres altérations de l'articulation sont visibles : la formation d'ostéophytes, la prolifération synoviale, la sclérose sous chondral.

Ces remaniements sont signe d'une tentative de réparation de l'articulation désordonnée et incomplète.

Le système immunitaire semble aussi jouer un rôle dans le processus de développement de l'arthrose, en effet certains fragments de collagène de type II étant reconnus comme des antigènes pourraient induire une réponse auto-immune amplifiant la dégradation de l'articulation.

L'arthrose est une affection très douloureuse. Comprendre l'origine multifactorielle de cette douleur est essentiel pour essayer de la soigner.

En effet, la douleur arthrosique est causée d'une part, par l'inflammation entretenue par la libération des médiateurs pro-algésiques, et d'autre part par l'activation des récepteurs nociceptifs au niveau des lésions articulaires.

Lorsque l'arthrose évolue, on voit apparaître des lésions nerveuses locales et une sensibilisation centrale notamment à cause des cellules microgliales contribuant à une hyperalgésie et l'allodynie du patient. La douleur devient alors neuropathique.

Il n'existe pas, sur le plan thérapeutique, de traitements curatifs validés. En effet il n'y a pas de compléments ou médicament dont l'effet a été significativement prouvé dans le ralentissement de la progression structurale de la maladie.

La prise en charge reste donc strictement symptomatique et vise à réduire la douleur, améliorer la mobilité et maintenir la meilleure qualité de vie possible à l'animal.

La méthode la plus largement utilisée par les praticiens est l'utilisation d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS). Ils sont efficaces pour lutter contre la douleur et l'inflammation, en revanche ils peuvent avoir des effets secondaires graves notamment digestifs, rénaux et hépatiques. De plus en plus d'approches comme les nutraceutiques et les régimes enrichis en différentes substances sont employés, bien que leur bénéfices structuraux ou « chondroprotecteurs » n'aient jamais été validés en médecine vétérinaire.

In fine, l'arthrose est une affection complexe, mêlant destruction cartilagineuse, remaniements osseux, inflammation et dérégulation des mécanismes de la douleur.

Son traitement est un défi pour les praticiens, centré sur le soulagement des symptômes, notamment, de la douleur plutôt que sur la physiopathologie en elle-même. (Barbeau-Grégoire et al., 2022)

2) Revue des études sélectionnées et analyse de leur qualité

L'évaluation critique des études menées par Verrico, Gamble, Brioschi et Kogan de 2018 à 2020 met en perspective des qualités et des limites méthodologiques qui influencent la solidité des preuves quant à l'usage du cannabidiol dans la gestion de la douleur liée à l'arthrose chez le chien.

Les études de Verrico et Gamble semblent être les deux plus rigoureuses. En effet ce sont des essais randomisés, menés en double aveugle et contrôlés par des groupes placebo. Leurs critères de jugement sont la *Canine Brief Pain Inventory* (CBPI), l'*Helsinki Chronic Pain Index* (HCPI) et la *Hudson Scale*, et sont tous validés. Leur score sur la grille de CONSORT est compris entre 70 et 75%. Les deux essais possèdent un effectif de qualité, il s'agit de chiens de la clientèle diagnostiqués et souffrant d'arthrose cependant il est limité (n=20 pour Verrico, n=16 pour Gamble) et le suivi des animaux est court (compris entre 4 et 6 semaines). De plus nous n'avons pas de détails sur la méthode de randomisation et sur l'allocation. Ces éléments limitent la puissance statistique de l'étude et augmentent le risque de biais.

En ce qui concerne la rigueur méthodologique, Gamble a mis en place un protocole croisé avec un *washout*, cette méthode aide à limiter la variabilité intra-individuelle. Verrico lui a opté pour un plan parallèle avec plusieurs doses de CBD. Dans les deux cas, l'utilisation d'un groupe témoin permet de contrôler l'effet placebo du propriétaire et renforce la validité interne des études.

Sur le plan statistique, Gamble a utilisé un modèle mixte linéaire en intégrant les effets fixes (traitement, temps) et aléatoires (répartition dans les groupes, période croisée), tandis que Verrico a opté pour l'utilisation de t-test appariés (loi Student), ce qui est pertinent pour comparer deux groupes en parallèle, en revanche il n'a pas effectué de correction des comparaisons ce qui affaiblit la robustesse des résultats.

L'étude Brioschi quant à elle possède un niveau de preuve intermédiaire. Il s'agit d'un essai randomisé, mais il n'y a pas de contrôle placebo et l'étude n'est pas menée en aveugle, les résultats sont donc exposés à un biais de performance. L'échantillon reste, comme pour les deux études précédentes, faible (n=21). Le critère

de jugement utilisé se base sur le CBPI, cependant il est traduit en italien et non validé. Pour l'analyse statistique, l'auteur a recourt à des test Shapiro-Wilk, des t-test, et des tests de Fischer, cela est approprié au design de l'étude et permet de montrer une amélioration significative de la douleur et de la qualité de vie.

Enfin l'étude pilote de Kogan est la plus méthodologiquement critiquable. En effet, elle n'est pas randomisée et n'est pas menée en aveugle. Dans cette étude, chaque chien est son propre témoin. L'auteur utilise des échelles subjectives et non validées (score de douleur, mobilité). Il n'y a que 35% des items de la grille de CONSORT remplis pour cette étude. L'auteur n'a pas réalisé d'analyse de puissance statistique. Les statistiques se limitent donc à une comparaison descriptive avant et après le traitement. L'échantillon est hétérogène, constitué de 32 chiens recrutés en clientèle sans standardisation stricte. L'ensemble de ces éléments compromet la validité interne de l'étude pilote de Kogan.

In fine, parmi les quatre essais, ceux de Verrico et Gamble présentent la plus grande rigueur méthodologique, avec des comparateur pertinents et une bonne fiabilité statistique, cependant leurs faibles échantillons et la courte durée du suivi fragilisent leur puissance. L'étude de Brioschi donne des résultats intéressants mais le biais dû à l'absence de placebo et d'aveugle est important. Quant à l'étude pilote de Kogan elle présente la méthodologie la plus faible et les statistiques les plus fragiles.

Ces travaux, bien que très différents, illustrent que, malgré son aspect prometteur et des résultats encourageants, le CBD ne possède pas encore suffisamment de preuves d'efficacité dans la gestion de la douleur liée à l'arthrose chez le chien. Pour changer l'approche du traitement de la douleur des essais de plus grande ampleur, rigoureusement randomisés, contrôlés, et statistiquement robustes sont nécessaires.

3) *Évaluation des résultats et implications cliniques*

Le CBD semble être une molécule prometteuse pour la prise en charge multimodale de la douleur arthrosique chez le chien. Les études avec le niveau de

preuves le plus élevé, Gamble (2018) et Verrico (2020) montrent, grâce à des critères de jugement validés (CBPI, HCPI, Hudson Scale) une amélioration de la mobilité et une réduction de moitié des scores de douleur. Cependant, ces études ont été menées sur des effectifs réduits, respectivement 16 et 20 chiens, ce qui limite la puissance statistique de l'étude.

Brioschi (2020) montre également une amélioration des scores de douleur (PSS, PIS) et de la qualité de vie (QoL) avec une étude randomisée et prospective cependant, l'utilisation d'un questionnaire traduit non validé et l'absence de placebo fragilisent la robustesse des résultats.

Enfin, l'étude de Kogan (2020) rapporte une réduction notable de l'usage de la gabapentine, mais l'absence de comparateur et la subjectivité des mesures affaiblissent largement ses résultats.

In fine, ces études suggèrent que le cannabidiol pourrait être une option thérapeutique complémentaire intéressante dans la gestion multimodale de la douleur dans l'arthrose canine débutante à modérée.

Néanmoins, les limites méthodologiques des études ne nous permettent pas de considérer le CBD comme un traitement à part entière dans la pathologie de l'arthrose. Elles nous invitent donc à une utilisation raisonnée du CBD comme traitement complémentaire dans la gestion des douleurs arthrosiques chez le chien. Elles soulignent également le besoin d'essais cliniques de plus grande ampleur, statistiquement robustes, contrôlés afin de pouvoir reconnaître le CBD comme un traitement validé et standardisé de l'arthrose canine.

2. Traitement de l'anxiété et des troubles comportementaux

1) *Rappels sur les mécanismes et la physiopathologie de l'anxiété et les troubles du comportement*

Les troubles du comportements et l'anxiété sont le résultat de mécanismes complexes qui impliquent le système endocrinien, nerveux et immunitaire. Lorsque le stimulus menaçant est perçu par l'animal, son système limbique, plus particulièrement l'amygdale évalue la valeur émotionnelle du stimulus et s'active, déclenchant ainsi une cascade de stimulus neuroendocriniens. Le premier acteur de cette cascade est l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) : l'hypothalamus commence par entraîner une libération de corticotropin-releasing-hormone (CRH), stimulant l'hypophyse qui va relarguer de l'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH), elle-même entraînant une libération de cortisol, glucocorticoïde naturel, par les glandes surrénales. (De Abreu et al., 2021).

Le cortisol est le principal médiateur du stress, il favorise l'adaptation de l'organisme et la mobilisation des ressources énergétiques. En revanche, un taux trop élevé de cortisol dans le sang modifie la régulation négative de l'axe HSS en supprimant le rétrocontrôle négatif de l'hippocampe et du cortex préfrontal sur l'amygdale, cela conduit à une hyperactivité de l'amygdale et une inhibition de la neurogenèse hippocampique, ces derniers étant des éléments clés de la physiopathologie de l'anxiété. (Campos et al., 2013). La capacité de régulation émotionnelle aussi est fortement réduite en raison de cet excès de glucocorticoïdes. (Panksepp et al., 2011)

Dans les états anxieux, la neurotransmission joue un rôle crucial, on observe une augmentation de la libération du glutamate et de noradrénaline et une diminution de la sécrétion de GABA et de sérotonine. (Zhao et al., 2023) De ce déséquilibre résulte une hyperexcitabilité neuronale entraînant une hypervigilance et des réponses comportementales inappropriées. On voit aussi apparaître une tachycardie, une hypertension, conséquences directes de l'augmentation de l'adrénaline et la noradrénaline.

Dans les états de stress chronique, une inflammation de bas niveau se met en place, cela altère le système immunitaire et la plasticité cérébrale, aggrave la vulnérabilité émotionnelle et favorise le développement de l'anxiété chronique. (Steffey et al., 2023)

Ces mécanismes ont été confirmés chez le chien par plusieurs études : la variabilité de la fréquence cardiaque, élévation du taux de cortisol dans le sang, la

salive, ou les poils, le rapport cortisol/créatinine urinaire sont autant de facteurs qui indique la charge allostatique et la réactivité émotionnelle des individus. (Kartashova et al., 2021; Riggio et al., 2022). Cliniquement, on peut voir apparaître des signes d'agitation, d'hypervigilance, des troubles du sommeil ou de l'appétit, une inhibition motrice ou au contraire une hyperactivité, de la stéréotypie, de la vocalisation excessive voire de l'agressivité et de l'automutilation.

Ces mécanismes régissant l'anxiété et les troubles du comportement sont influencés par plusieurs facteurs épigénétiques et environnementaux : les prédispositions génétiques, certaines races sont connues pour être particulièrement anxieuses ou avoir un tempérament craintif, les facteurs environnementaux, en effet les expériences précoces comme un sevrage mal conduit ou encore un manque de socialisation ou un traumatisme sont des facteurs aggravant ces mécanismes.

L'attachement au prioritaire joue aussi un rôle clés dans ces mécanismes, en effet les chiens attachés de façon excessive à leur propriétaire présentent des taux de cortisol plus élevés, et des signes d'anxiété de séparation plus marqués. Cela souligne l'importance du lien humain-animal dans la modulation du stress. (Riggio et al., 2022)

L'anxiété et les troubles du comportement chez le chien sont donc des affections systémiques impliquant des mécanismes endocriniens, comportementaux et nerveux. Cette compréhension neurobiologique justifie la prise en charge thérapeutique multimodale du stress reposant sur une intervention comportementale (éducation, habituation etc.), une modulation environnementale (éviction des stimulus stressants par exemple) et si nécessaire une intervention pharmacologique (anxiolytiques) afin de restaurer l'équilibre neurobiologique et émotionnel de l'individu ainsi que sa résilience.

2) Revue des études sélectionnées et analyse de leur qualité

Corsetti (2021), Hunt (2023) et Flint (2024) ont tous mené des études visant à évaluer les effets du cannabidiol sur les comportements résultants du stress et de l'anxiété chez le chien. Cependant les contextes, design d'études, méthodologies et échantillons diffèrent.

En effet l'étude de Corsetti et al. (2021) est l'un des premiers essais cliniques randomisés et contrôlés menés afin d'évaluer les effets du CBD sur le comportement agressif de chiens de refuge. L'échantillon est composé de 24 chiens de refuge, repartis aléatoirement entre deux groupes ; le premier est le groupe test qui reçoit de l'huile de CBD 5% (1 goutte/2kg), le second constitue le groupe placebo et reçoit de l'huile d'olive. L'étude a été menée en double aveugle, c'est-à-dire que ni les observateurs ni les soigneurs ne connaissaient le traitement administré.

Les critères de jugement choisis par l'auteur sont purement comportementaux et reposent sur une observation directe des animaux, la méthode est standardisée selon la méthode *focal animal sampling*.

Les choix des test statistiques sont satisfaisants. En effet l'auteur a choisi d'effectuer un test de Mann-Whitney pour comparer les groupes entre eux puis un test de Friedman pour les comparaisons intra-groupe. Il a également appliqué une correction de Bonferroni pour corriger le seuil de significativité. Ces différents tests attestent d'une rigueur dans le travail statistique, d'autant plus adapté à la petite taille de l'échantillon.

En effet, l'effectif restreint reste une limite majeure de l'étude, comme son homogénéité ; tous les animaux sont des jeunes chiens mâles de refuge, les résultats sont donc plus difficilement extrapolables à la population. L'absence de mesures physiologiques objectives quantifiables comme le cortisol plasmatique ou la fréquence cardiaque et la randomisation alternée sont aussi des points faibles de l'étude. En effet, la randomisation alternée représente un risque de biais de sélection.

Les résultats montrent une réduction significative de l'agressivité entre le groupe test et le groupe témoin et sont cohérents avec l'effet anxiolytique et apaisant potentiel du CBD. Finalement, Corsetti est un pionnier dans le domaine en proposant une étude de qualité correcte mais un niveau de preuve modéré. (Corsetti et al., 2021)

L'étude de Hunt et al (2023) est un essai randomisé mené en double aveugle et contrôlé par un placebo, sur 40 chiens de laboratoire appartenant à différentes races ; *Labrador Retriever*, *Beagle* et *Norfolk Terrier*. Le protocole visait à reconstituer des situations de stress aigu, typiquement la séparation et le trajet en voiture chez les animaux test qui recevaient une dose unique de CBD à 4mg/kg ou un placebo deux heures avant l'épisode stressant.

Bien que l'échantillon soit plus important que celui de l'étude de Corsetti, il reste faible et limite la validité externe de l'étude.

Il faut souligner le choix pertinent du comparateur, le placebo est une huile identique à celle contenant le CBD et la rigueur méthodologique remarquable : les critères de jugement sont objectifs, mesurables et multiples ; ils combinent physiologie (cortisol sérique, thermographie, fréquence cardiaque et sa variabilité) et comportement (échelle *Qualitative Behaviour Assessment* (QBA), vocalisation, distance parcourue), l'analyse statistique est fiable, l'auteur utilise des modèles linéaires mixtes et des analyses factorielles pour regrouper les variables corrélées et des tests post-hoc de Tukey pour corriger les comparaisons multiples.

Cependant, l'auteur n'effectue pas d'analyse de puissance et l'étude est de courte durée, (le suivi constitue en une simple évaluation post dose), et insuffisante pour évaluer la pertinence clinique de l'usage du CBD sur des chiens présentant de l'anxiété. Ces deux paramètres constituent des freins importants pour l'interprétation des résultats. De ce fait, ces résultats restent d'ailleurs contextuels et partiels. Aussi, bien que le travail de Hunt et al soit extrêmement rigoureux expérimentalement, ses résultats sont d'importance limitée. (Hunt et al., 2023)

L'étude de Flint et al. (2024) est la suite de l'étude de Hunt et al. (2023). Elle étudie l'effet du CBD administré quotidiennement pendant 6 mois. Le protocole utilisé est similaire, les animaux sont soumis à des trajets répétés en voiture.

Il s'agit aussi d'une étude randomisée, menée en double aveugle, sur un échantillon de 19 chiens de laboratoire. Les animaux sont repartis en deux groupes, l'un recevant du CBD quotidiennement à 4mg/kg et l'autre un placebo.

La durée de suivi dans cette étude est un atout majeur car cela permet d'évaluer le temps et la pertinence de l'usage du CBD sur l'anxiété chronique.

Les critères de jugement, le comparateur et des conditions d'administration sont identiques dans les deux études. Les différents paramètres ont été mesurés à 0, 8 16 et 24 semaines. Le travail statistique est du même ordre que celui mené dans l'étude de Hunt et al. (2023), et est remarquable, les modèles sont mixtes et linéaires, les facteurs fixes et aléatoires sont bien définis et permettent de bien prendre en compte le facteur temps, primordial dans cette étude.

Les résultats montrent une réduction significative du cortisol sérique, des vocalisations et des comportements de stress (léchage, bâillement, hypervigilance) après 8 et 16 semaines, cet effet s'atténue à 24 semaines.

Cette étude est exemplaire par sa méthodologie, cependant l'échantillon reste limité. De plus, l'absence de calcul de puissance fragilise la validité externe de l'étude, et le financement par *Mars PetCare* représente un conflit d'intérêts à prendre en compte. (Flint et al., 2024)

Enfin, l'étude de Marliani et al (2024) est un essai randomisé contrôlé et mené en double aveugle sur 21 chiens de refuge repartis en deux groupes, le premier groupe (n=11) reçoit pendant 50 jours une huile contenant 0,45 à 0,83mg/kg de CBD, associé à des traces de CBG et de THC (0,18%) deux fois par jour, les autres (n=10) reçoivent de l'huile placebo. Cette étude mesure le cortisol pileux qui est un indicateur de stress chronique chez le chien et observe les comportements liés au stress.

Les comportements étaient évalués via des test de tempérament filmés.

Les analyses statistiques choisies par l'auteur étaient des modèles linéaires mixtes, des tests de Mann-Whitney et Wilcoxon avec un seuil $p < 0,05$.

Les résultats de cette étude ne montrent aucune amélioration significative des comportements pour les chiens sous CBD. De plus, le cortisol pileux augmente de façon significative pour les chiens sous CBD après le 50^{ème} jour de l'étude.

Cette étude possède une bonne rigueur méthodologique cependant elle reste limitée par le petit échantillon, la population très spécifique ; des chiens de refuge, hautement stressés, la faible dose de CBD utilisée. (Marliani et al., 2024)

Finalement, les études sélectionnées partagent des limites structurelles ; échantillons restreints, populations homogènes (chiens de refuge ou de laboratoire, pas forcément représentatif des chiens de compagnie), absence de calcul de puissance et absence de critère de jugement validés pour les observations comportementales.

Les essais de Flint et Hunt se démarquent par leur rigueur, leur caractère en double aveugle, le travail statistique poussé et rigoureux et l'utilisation de mesures physiologiques validées et objectives.

L'étude de Marliani (2024) apporte un résultat non cohérent avec les effets escomptés, cependant il reste très important car elle montre la limite clinique du CBD à faible dose. Ce travail pointe du doigt la nécessité d'essais multicentriques comprenant un échantillon de grande taille, avec des posologies ajustées et utilisant des variables physiologiques validés.

3) Synthèse des données sur l'efficacité du CBD dans ces contextes

Les études sélectionnées se sont attachées à évaluer l'efficacité clinique du CBD dans un contexte de modulation de l'anxiété et des troubles du comportement chez le chien. Globalement, ces études montrent que le cannabidiol possède un effet anxiolytique modeste et contextuel.

L'essai de Corsetti (2021) est pionnier et montre une diminution significative de l'agressivité des chiens de refuge à l'intérieur même des groupes, sans diminution entre les groupes, cela traduit un effet comportemental léger et dépendant du contexte social.

Les études de Flint (2024) et Hunt (2023) mettent en évidence des effets physiologiques cohérents et encourageants : baisse des comportements d'hypervigilance, ces vocalisations et du cortisol sérique. Ces deux études sont extrêmement rigoureuses et confirment une bonne tolérance du CBD à court et long terme.

L'étude de Marliani (2024) est plus récente et méthodologiquement rigoureuse, évalue les effets d'une dose minimale de CBD et met en évidence des résultats contradictoires avec une élévation du cortisol pileux, mettant en évidence l'importance d'une dose minimale à administrer.

Les quatre études partagent des limites : effectifs limités et homogènes, manque de représentativité de la population cible, et absence de calcul de puissance.

L'effet anxiolytique observé apparaît donc modeste, dose dépendant et non extrapolable à l'ensemble de la population canine présentant des troubles du comportement ou de l'anxiété.

Les résultats indiquent une action régulatrice du CBD sur les marqueurs de stress aigus mais ne permettent pas de confirmer son efficacité clinique dans les troubles du comportement canins.

Des essais multicentriques à plus grande échelle, intégrant des critères de jugement pertinents et reproductibles (biomarqueurs comme le cortisol ou la variabilité de la fréquence cardiaque) et des populations cliniquement anxieuses sont désormais nécessaire pour approfondir et préciser la place du cannabidiol dans la prise en charge multimodale des troubles du comportement chez le chien.

3. Contrôle des crises épileptiques

L'épilepsie idiopathique est l'une des maladies neurologiques les plus fréquentes chez le chien. Dans un certain nombre de cas, les antiépileptiques conventionnels ne suffisent pas et les chiens restent cliniquement affectés. Dans ce contexte, l'utilisation de CBD et de CBDA a suscité l'intérêt des vétérinaires. (Ukai et al., 2023b)

1) Rappels sur les mécanismes et la physiopathologie des crises épileptiques

L'épilepsie chez le chien est le résultat d'un déséquilibre chimique entre les systèmes excitateurs et inhibiteurs du cerveau, ainsi apparaît une hyperexcitabilité neuronale et une hyper-synchronisation des réseaux corticaux. L'hyperexcitabilité neuronale est au cœur de la physiopathologie : les neurones pyramidaux glutamatergiques sont anormalement excitateurs alors que les interneurons gabaergiques perdent leur pouvoir inhibiteur, l'activité électrique devient paroxystique dans les réseaux neuronaux prédisposés et provoque des crises épileptiques. (Corsetti et al., 2021)

La dérégulation de l'équilibre neurochimique glutamate/GABA est retrouvée à la fois chez l'Homme et le chien et est considéré comme le pivot de la physiopathologie de l'épilepsie. (von Rüden et al., 2023a)

En plus d'un déséquilibre neurochimique important, dans un contexte d'épilepsie on voit aussi apparaître une neuro-inflammation. En effet, certaines études immunohistochimiques et histopathologiques ont montré que lors des crises on voyait une activation marquée des microglies et des astrocytes dans les zones épileptogènes, c'est-à-dire l'hippocampe et le cortex temporal. (von Rüden et al., 2023b)

On observe également une libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6) et de prostaglandines. Ces mécanismes modifient la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et amplifient l'excitabilité neuronale déjà trop élevée. Ils participent à la transformation d'un cerveau sain en un cerveau épileptique, ce phénomène se nomme l'épileptogénèse. Chez l'Homme comme chez le chien, l'inflammation chronique neuronale peut expliquer la résistance secondaire à certains antiépileptiques. (Löscher, 2022)

Dans certaines formes d'épilepsies, les altérations structurelles cérébrales participent à la physiopathologie. En effet, des lésions hippocampiques, des anomalies de la substances blanches ou encore des dysplasies corticales focales favorisent la réorganisation de circuits neuronaux aberrants, exacerbant ainsi la propagation des décharges paroxystique (Löscher, 2022).

Lors d'IRM fonctionnelle, ont été mis en évidence des mécanismes comme une connectivité altérée du réseau neuronal et une hyperactivité du réseau limbique, suggérant des désinhibitions de l'amygdale et du cortex préfrontal, des régions impliquées dans la réponse au stress et la régulation émotionnelle. (Potschka et al., 2023)

Aussi, la physiopathologie de l'épilepsie chez le chien, repose à la fois sur un dérèglement neurochimique, mais aussi sur des mécanismes inflammatoires et structuraux. A cela s'ajoute la prédisposition raciale, en effet plusieurs mutations génétiques ont été identifiées chez les races prédisposées comme les *Border Collie*, les Berger Belge ou encore les *Labrador Retriever*. Ces mutations concernent des gènes codant pour les canaux ioniques KCNJ10 et LGI2 ainsi que des protéines de la régulation synaptique. (Berendt et al., 2015)

Ces mutations entraînent des modifications de conductance membranaire et de seuil de dépolarisation neuronale. Cela crée un environnement propice à l'hyperexcitabilité neuronale, rendant ainsi les porteurs de ces mutations plus vulnérables aux crises.

Finalement, la physiopathologie de l'épilepsie canine est complexe et multifactorielle puisqu'elle repose sur un déséquilibre neurochimique et inflammatoire, des anomalies structurelles et fonctionnelles, et des facteurs génétique et environnementaux.

Cela nous permet de mieux comprendre pourquoi certains individus présentent une résistance au traitement antiépileptiques classiques, ouvrant ainsi la voie à la recherche de nouvelles options thérapeutiques, ciblant à la fois l'environnement neuro-immunitaire mais aussi l'excitabilité neuronale.

2) Analyse des résultats des études sur l'efficacité du CBD dans le traitement de l'épilepsie canine et critique des études

Les effets du CBD dans la gestion de l'épilepsie idiopathique réfractaire chez le chien a été testée lors de plusieurs essais cliniques, notamment ceux de McGrath et al. (2019), Garcia et al. (2022) et Rozental et al. (2023). Les approches méthodologiques de ces études sont assez similaires, il s'agit d'essais randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo. Cependant, elles présentent des modalités différentes notamment dans le choix du dosage du produit à tester, la qualité de l'échantillon et la notion de puissance statistique, ce qui influe la robustesse des résultats.

L'essai pilote de McGrath et al. (2019) publié dans le *Journal of the American Veterinary Medical Association*, est la première étude démontrant un effet anticonvulsivant du CBD chez le chien. Il s'agit d'une étude menée sur 26 chiens atteints d'épilepsie idiopathique confirmée par IRM et bilan neurologique réfractaire aux traitements classiques (phénobarbital, bromure de potassium, lévétiracétam). Les chiens sont divisés en deux groupes, le groupe CBD (n=27) reçoit une dose quotidienne de CBD à la posologie de 2,5 mg/kg deux fois par jour pendant 12 semaines. Le groupe placebo reçoit une huile similaire ne contenant pas de CBD. L'étude rapporte une réduction médiane de 33% de la fréquence des crises pour le groupe traité par CBD contre 0% dans le groupe placebo. De plus, 53% des chiens sous CBD ont atteint le seuil de réduction de plus de 50% des crises contre 21% des chiens sous placebo. Les résultats de cet essai suggèrent une corrélation entre la concentration plasmatique de cannabidiol et la diminution des crises ($r = -0,68$; $p = 0,04$), ce qui confère un intérêt pharmacologique notable. L'analyse statistique a été menée avec une ANOVA à mesures répétées pour évaluer la significativité de la diminution de la fréquence des crises. Les comparaisons intergroupes ont été réalisées par des tests de Student ou de Mann-Whitney U selon la distribution des variables.

Cette étude comporte néanmoins des faiblesses. En effet au cours de l'essai on voit une perte d'environ 25% de l'effectif (non-observance du traitement par les

propriétaires, retrait du consentement, données incomplètes), de ce fait l'échantillon analysé est de seulement 16 chiens et peut mener à un biais de suivi.

Malgré sa rigueur méthodologique (essai randomisé, double aveugle, placebo), l'étude de McGrath et al (2019) reste de niveau de preuve modéré en EBVM, en raison de son effectif restreint et de son financement par l'industriel *Applied Basic Science Corp*, source potentielle de biais et de conflit d'intérêt. (McGrath et al., 2019)

Publié dans *Frontiers in Veterinary Science*, l'essai de Garcia et al. (2022) renforce les premières observations de McGrath. Réalisé avec un design croisé permettant de réduire les biais interindividuels sur 14 chiens présentant une épilepsie idiopathique réfractaire, l'étude compare sur deux périodes de 12 semaines le CBD/CBDA à 2 mg/kg deux fois par jour et un placebo huileux identique. Les résultats de cet essai indiquent une réduction significative du nombre moyen de crises (-37 %, $p=0,02$) et du nombre de jours avec crises (-29 %, $p=0,02$). Le taux de répondeurs « ≥ 50 % de réduction » est supérieur sous CBD/CBDA (6/14) par rapport au placebo (0/14, $p=0,02$). Néanmoins, l'étude présente également des faiblesses, l'absence de période de *washout* au moment du changement de traitement représente un risque d'effet de report (*carry-over*). De plus, l'effectif est vraiment réduit ce qui limite la puissance statistique. Enfin, l'étude est financée par ElleVet Sciences, le fabricant du produit testé, ce qui peut conduire à un risque de biais commercial.

Malgré ces limites, Garcia et al (2019) confirment l'effet anticonvulsivant du CBD/CBDA. (Garcia et al., 2022)

Le dernier essai sélectionné est celui de Rozental et al. (2023), publié dans le *Journal of Veterinary Internal Medicine*.

Il représente, à ce jour, la plus grande étude clinique sur le sujet, avec 51 chiens inclus (39 ayant terminé l'essai). Il s'agit d'une étude croisée, menée en double aveugle et placebo-contrôlée. Elle compare deux doses de CBD (5 mg/kg/j puis 9 mg/kg/j) sur deux périodes de trois mois, séparées par une période de *washout* d'un mois. Les résultats nous montrent que pour les animaux recevant 9 mg/kg/j de cannabidiol, le nombre de jours avec crises diminue de 24% contre une augmentation de 6 % sous

placebo ($p = 0,002$). Le nombre total de crises est impacté de façon moins spectaculaire : les chiens recevant du placebo font 30,7% de crise en plus contre 3,3% de crises supplémentaires pour les animaux recevant du CBD ($p = 0,04$). Cependant, le taux de répondeurs « ≥ 50 % de réduction » ne diffère pas significativement entre groupes (23 % vs 21 %).

Finalement ces résultats nous montrent un effet réel mais modérés sur la fréquence et la répartition temporelle des crises, sans effet majeur sur leur intensité ou leur sévérité.

La puissance post hoc élevée (93 % pour “jours de crise”) et l’indépendance du financement (*AKC Canine Health Foundation*) confèrent à cette étude un niveau de preuve élevé en médecine factuelle vétérinaire. (Rozental et al., 2023)

3) Synthèse des données sur l'efficacité clinique du CBD comme thérapie adjuvante dans l'épilepsie canine

Finalement, ces trois essais convergent vers la même conclusion : le CBD, seul ou en combinaison avec le CBDA, induit une réduction modérée mais significative de la fréquence et du nombre de jours de crises chez les chiens atteints d'épilepsie idiopathique réfractaire aux traitements classiques.

Cependant aucune de ces études n'a montré d'augmentation franche sur le taux de répondeurs « ≥ 50 % de réduction des crises ». De la même manière, aucune de ces études ne prouve d'effet sur la durée, la sévérité ou l'intensité des crises.

Le niveau global de preuve pour cette indication avec ces études est jugé modéré, en effet les essais étant bien conçus mais souvent sous-dimensionnés et hétérogènes dans leurs dosages et durées de suivi. De plus pour 2 essais on constate un biais de financement industriel (McGrath, Garcia), ce qui contraste avec l'indépendance de Rozental et al. (2023). qui conforte la crédibilité générale des résultats.

Le CBD représente donc un adjuvant thérapeutique prometteur dans la gestion multimodale de l'épilepsie idiopathique canine, cependant il ne peut se substituer aux traitements antiépileptiques classiques en l'absence d'études multicentriques, à plus

long terme, intégrant des mesures pharmacocinétiques standardisées et des critères comportementaux et neurophysiologiques objectifs.

Elles seront désormais nécessaires pour définir la posologie optimale et la sécurité à long terme du CBD chez le chien épileptique.

4. Autres indications potentielles

En plus de l'arthrose, les troubles du comportement et l'épilepsie, les chercheurs se sont intéressés à d'autres indications potentielles du CBD en clinique. Cela nous a amené à sélectionner lors des recherches bibliographiques, plusieurs articles concernant la dermatologie (Da Silva et al., 2024; Mariga et al., 2023; Mogi et al., s. d.) et un article d'ophtalmologie (Henriksen & McGrath, 2024).

Dans le cas de la dermatite atopique canine, deux études ont évalué l'utilisation du CBD comme traitement anti-prurigineux. D'un côté l'essai prospectif randomisé contrôlé en double aveugle de Mariga et al. (2023) compare l'administration d'huile de CBD *full spectrum* à 2,5mg/kg deux fois par jours durant 60 jours sur 7 chiens par rapport à l'administration d'un placebo (huile d'olive) sur 7 autres chiens, l'huile d'olive. Les critères de jugement de cette étude sont validés, il s'agit du système de score *Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index* (CADESI-4), d'un score de notation subjectif du prurit : *Pruritus Visual Analog Scale* (PVAS) et d'un examen histopathologique cutané. L'étude, bien que conforme aux critères de la grille de CONSORT, comporte plusieurs biais compromettant sa validité interne : en effet l'échantillon est de petite taille (n=14), le placebo est non inerte (effet anti-inflammatoire de l'huile d'olive mentionné par les auteurs), il n'y a pas de calcul de puissance et l'essai est de durée limitée de l'essai (60 jours). Les analyses statistiques choisies par les auteurs sont adaptées au type d'étude (tests t, Mann–Whitney, Chi², seuil p<0,05).

Les résultats de cette étude ne montrent aucune différence significative entre les deux groupes pour le résultat du CADESI-4, du PVAS ou des analyses histologiques. (Mariga et al., 2023)

À l'inverse, la série de cas rétrospectif de Mogi et al. (2022) rapporte une amélioration du CADESI-4 et une diminution subjective du prurit (PVAS) chez la majorité des chiens traités avec du CBD avec des posologies comprises entre 0,14–1,43 mg/kg deux fois par jour. Cela dit, cette série ne recense que 8 cas et ne propose pas de comparaison avec un groupe placebo, ni d'analyse statistique. De plus les chiens en question recevaient simultanément d'autres traitements (prednisolone, oclacitinib, antifongiques), cela constitue donc un biais de confusion. Enfin d'après la pyramide de l'évidence, le niveau de preuve lié au rapport d'une série de cas reste faible. Cette étude ne remplit pas les critères STROBE quant à la représentativité de l'échantillon et la standardisation des interventions. (Mogi et al., s. d.)

Selon le système de classification GRADE, le niveau de preuve de ces études concernant l'utilisation du CBD dans un contexte dermatologique est faible à très faible.

En résumé, les résultats obtenus lors de ces deux études ne montrent aucune preuve robuste d'efficacité clinique du CBD dans la gestion de la dermatite atopique canine, on ne peut donc, raisonnablement pas, le recommander dans ce contexte.

Dans le cas du lupus érythémateux, il existe un rapport de cas publié par da Silva et al (2024). Il illustre le cas d'une chienne atteinte d'une lupus érythémateux discoïde réfractaire aux corticoïdes, traitée pendant un an avec des huiles de CBD *full spectrum* à ratios variables CBD:THC. Une amélioration clinique durable est rapportée. Ce cas isolé est bien documenté et a une valeur descriptive mais possède un niveau de preuve très faible selon la pyramide de l'évidence et le système GRADE. En effet, il n'y a pas de comparateur, les produits ne sont pas standardisés, les observateurs ne sont pas aveuglés, il y a donc un biais d'observation, et le cas est financé une association brésilienne pour l'utilisation du cannabis médical, les huiles provenaient de plusieurs ONG, cela induit un risque de biais de commandite. Ce cas ne permet donc pas de conclure quant à une efficacité du CBD dans ce contexte ni d'extrapoler à la population canine générale mais ouvre une hypothèse exploratoire pour des essais contrôlés futurs. (Da Silva et al., 2024)

Dans le cas des maladies ophtalmiques, la revue narrative descriptive, non systématique de Henriksen et McGrath (2024) publié dans le *Journal of the American Veterinary Medical Association* regroupe des données issues d'études expérimentales sur de petits échantillons ($n < 10$) constitués de chiens sains. Ces données mesurent des variables physiologiques comme la pression intraoculaire, la sécrétion lacrymale ou les marqueurs inflammatoires dans des conditions différentes : administration de CBD *per os* (5 à 10mg/kg/j), l'administration de CBD ou de THC 2% en intra-oculaire. Les tests statistiques choisis par les auteurs sont les suivants : t-test apparié et ANOVA simple. Ils sont adaptés aux types d'étude et aux protocoles présentés.

Afin de respecter les critères d'inclusion des études mentionnés au paragraphe II de la partie 3, nous nous intéresserons uniquement aux résultats des études qui comprennent l'administration *per os* d'huile de CBD mentionnés dans cette revue.

Les résultats ne montrent pas de différence significative de la pression intra oculaire, ni de la sécrétion lacrymale, par ailleurs on note une excrétion détectable du CBD dans les larmes.

Selon les critères GRADE, cette revue a un niveau de preuve très faible avec des lacunes méthodologiques importantes : posologies non standardisées, hétérogénéité des interventions et des échantillons, absence de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) ; c'est-à-dire l'ensemble des recommandations précisant quelles informations doivent être rapportées dans une revue systématique ou une méta-analyse. Grâce à cet outil le lecteur peut facilement juger la qualité de la méthode et interpréter correctement les résultats présentés. La liste de contrôle PRISMA est en annexe 6.

L'applicabilité clinique de cette étude est quasi nulle, et ne nous permet pas de conclure quant à l'efficacité clinique du CBD dans la prise en charge des maladies ophtalmiques. (Henriksen & McGrath, 2024)

In fine, les études évoquant les indications dermatologiques et ophtalmologiques du CBD possèdent des lacunes méthodologiques : effectifs

restreints, absence de témoin pertinent, suivis de courte durée, critères de jugements subjectifs et absence de puissance statistique.

Ces utilisations restent exploratoires et d'un niveau de preuve faible à très faible au regard de la médecine basée sur les preuves. En l'état actuel des connaissances, le CBD ne peut pas être recommandé comme traitement validé des dermatites atopiques, du lupus érythémateux ou des maladies oculaires chez le chien. Cela étant dit, les études citées ouvrent la voie à l'entreprise d'essais randomisés contrôlés avec des effectifs plus importants, des comparateurs inertes, des critères de jugement objectifs et validés ainsi que des analyses statistiques robustes afin de déterminer si le CBD peut prétendre à une réelle valeur thérapeutique dans ces affections.

IV. Évaluation des risques et des effets secondaires

1. Sécurité du CBD chez le chien : tolérance et effets indésirables rapportées dans les études

L'intérêt pour le CBD augmente, autant pour ses potentiels effets thérapeutiques que pour les risques liés à sa consommation, sa composition, sa qualité et ses effets secondaires. (Brutlag & Hommerding, 2018)

En plus des informations sur l'efficacité clinique du CBD, les différentes études que nous avons analysées précédemment regroupent aussi des éléments sur la tolérance et les effets secondaires du cannabidiol chez le chien. De manière générale, il semble que le CBD présente une tolérance satisfaisante y compris à des doses allant de 1 à 20 mg/kg/jour, cependant plusieurs effets indésirables dose-dépendants et de gravité légère à modéré ont été rapportés. (Corsato Alvarenga et al., 2023, 2024; Di Salvo et al., 2023; Potschka et al., 2022)

Dans un premier temps, dans son essai sur l'épilepsie idiopathique McGrath et al., 2019 rapportent des cas d'ataxie chez deux des chiens traités à 2,5mg/kg deux fois par jour, ces signes cliniques ont mené au retrait des chiens de l'étude. De la même manière, Garcia et al., 2022 ont noté une ataxie pour quatre chiens présents

dans l'étude ainsi qu'une somnolence modérée chez trois autres chiens de l'étude. Une diminution de la vivacité et un effet sédatif léger a été remarqué chez certains individus recevant 9 mg/kg/j de l'étude de Rozental et al., 2023.

Des effets comportementaux secondaires comme la léthargie, le calme accru ou la baisse d'énergie ont également été notés par Corsetti et al., 2021; et Hunt et al., 2023, ces effets semblent cohérents avec la pharmacodynamie du CBD et sont généralement perçus comme positifs dans le contexte d'animaux anxieux.

Dans le cas de ces études, cet effet est toujours transitoire, temporaire et réversible après l'interruption du traitement ou l'ajustement de la posologie.

Sur le plan digestif, quelques effets indésirables ont également été notifiés. En effet, les études de Garcia et al., 2022 et de Rozental et al., 2023 mettent la lumière sur des effets gastro-intestinaux légers à modérés, notamment de l'hyporexie, des vomissements et de la diarrhée. Ces signes digestifs sont souvent transitoires et ne nécessitent pas d'arrêt du traitement. Une des hypothèses serait que la nature lipophile du CBD et la nature huileuse des formulations entraîneraient dans certains cas une irritation digestive.

Dans de nombreuses études, on note des effets hépatiques, il s'agit de l'effet secondaire le plus courant consécutif à la prise de CBD. Les études de Garcia et al., 2022; de McGrath et al., 2019; et de Rozental et al., 2023 ont révélé une élévation significative de la phosphatase alcaline (PAL) chez la majorité des chiens traités, parfois supérieure à 80% des cas. On note aussi dans environ 13% des cas, des hausses modérées de l'alanine aminotransférase (ALT). Cependant, aucun signe d'insuffisance hépatique n'a été rapporté, cette altération du fonctionnement hépatique est transitoire. Ces anomalies biochimiques sont asymptomatiques et réversibles, il faut toutefois rester vigilant, et suivre ces paramètres régulièrement en cas de traitement au long court.

Aucune allergie ou réaction anaphylactique n'a été rapportée dans les études précédentes, il n'y a pas non plus d'effet secondaire sur la fonction cardiaque ou rénale décrits.

Un cas unique de réaction cutanée sévère, semblable à un syndrome de Stevens-Johnson a été rapporté, cependant son lien de causalité avec la prise de CBD reste incertain. (Potschka et al., 2022)

L'étude de Corsato Alvarenga et al., menée en 2024 montre que le CBD à un dosage de 4mg/kg/jour administré à des chiens adultes en bonne santé durant six mois est bien toléré, sans effet indésirable grave.

La toxicité du THC est quant à elle bien documentée chez le chien. Ils y sont particulièrement sensibles, même à de faibles doses on voit apparaître des effets secondaires comme de l'ataxie, de l'hyper salivation, des vomissements, de la désorientation, de la bradycardie, de l'hypothermie voire des convulsions à fortes doses. (Corsato Alvarenga et al., 2023; Di Salvo et al., 2023)

Cela doit être pris en compte puisque certains produits contenant du CBD contiennent également du THC, et ces combinaisons augmente le risque d'intoxication.

La « *Pet Poison Helpline* » a recensé une cinquantaine de cas d'intoxication, la majorité sont asymptomatiques et aucun décès n'a été rapporté. (Brutlag & Hommerding, 2018)

Pour conclure, chez le chien, le CBD est plutôt bien toléré, les effets secondaires sont légers à modérés, transitoires et dépendants de la dose administrée. Dans la plupart des cas on note une élévation des enzymes hépatiques, notamment les PAL, des signes digestifs tels que les vomissements ou l'hyporexie et parfois un effet sédatif léger avec ou sans ataxie. Bien que leur niveau de preuve soit variable, les études sélectionnées indiquent que le CBD peut être utilisé de manière sûre dans le contexte clinique, à condition qu'un suivi biologique régulier soit effectué et que la posologie soit adaptée.

Ces données viennent renforcer l'idée que le CBD est sûr, mais qu'il possède une marge thérapeutique étroite, justifiant d'autant plus, des essais de plus grande envergure pour affiner les schémas posologiques et la connaissance de la tolérance à long terme.

2. Identification et évaluation des interactions médicamenteuses

D'après les études analysées, le CBD pourrait être proposé comme thérapie adjuvante à d'autres traitement notamment dans la gestion de maladie comme l'épilepsie ou l'arthrose. Cependant, sa consommation simultanée avec d'autres traitements peut être la source d'interactions médicamenteuses. C'est pourquoi, leur identification et évaluation est primordiale.

Ces interactions restent cependant encore peu explorées et les données reposent pour la plupart sur l'extrapolation de données humaines

Métabolisé au niveau du foie par les cytochromes P450, le CBD inhibe partiellement les isoenzymes CYP2B6, CYP2C19 et CYP3A4. Cela peut conduire à une augmentation de la concentration plasmatique des médicaments co-administrés utilisant les mêmes voies métaboliques comme le phénobarbital, le zonisamide, le bromure ou les AINS. (Micallef et al., 2022)

Chez l'espèce humaine, l'interaction entre le clobazam et le CBD est bien documentée et conduit à une augmentation du N-desméthylclobazam, un métabolite actif du clobazam ayant un effet sédatif accentué. (Anderson et al., 2003; Geffrey et al., 2015)

Des interactions avec d'autres antiépileptiques comme la lacosamide, l'eslicarbazépine, le brivaracétam, le valproate ou le topiramate ont été notifiées, sans pour autant compromettre leur efficacité thérapeutique. (Gaston et al., 2017; Gilmartin et al., 2021)

En ce qui concerne le chien, dans leur étude McGrath et al., 2019, ont comparé les concentrations sériques de phénobarbital et de bromure en cas d'administration concomitante de CBD et aucune variation significative n'a été mise en évidence. Cela suggère que les interactions pourraient soit être limitées, soit être dépendantes de la dose de CBD administrée.

Le CBD interagit également avec d'autres classes de médicaments, comme les immunosuppresseurs, notamment le tacrolimus. En effet cette interaction a été documentée par Leino et al., 2019 et entraîne une augmentation jusqu'à un facteur trois des concentrations plasmatiques du tacrolimus chez l'humain, probablement en raison de l'inhibition du CYP3A4 et de la glycoprotéine P. (Micallef et al., 2022) Par extrapolation, ce mécanisme pourrait peut-être concerner les chiens traités avec le même type de médicaments, entraînant de surcroît, une toxicité rénale et hépatique.

Il en va de même avec des opioïdes, en effet par l'inhibition des enzymes CYP2C19 et CYP3A4, le CBD pourrait influencer la dégradation de la méthadone provoquant ainsi son accumulation plasmatique. Cela engendre, chez l'humain, des signes de surdosage tels que la sédation, le myosis et la bradycardie. (Madden et al., 2020)

Chez le chien, ces interactions ne sont pas encore formellement identifiées et connues, cependant par principe de précaution, la prudence est de rigueur lors de l'administration simultanée de CBD avec ces traitements.

La variabilité interindividuelle et les différences pharmacocinétiques entre espèce justifient une surveillance biochimique et clinique rigoureuse lors de l'utilisation du CBD en parallèle d'autres traitements, notamment ceux métabolisés par le CYP450, dans l'objectif de prévenir tout risque d'accumulation ou d'effet indésirable.

V. Appliquer les résultats à la pratique clinique

L'application des résultats de nos études sur le cannabidiol est une étape primordiale de la méthodologie de la médecine basée sur les preuves. Elle repose sur la validité externe de l'étude et sa transposabilité.

Dans cette étape, il convient de s'intéresser au patient à qui on souhaite proposer le traitement. Dans le cas de notre thèse et conformément à l'analyse des articles, nous intéresserons à des chiens de propriétaire présentant des douleurs liées à l'arthrose, ou des patients épileptiques pour lesquels le traitement ne suffit pas. On s'intéressera

donc à la race, l'âge, l'état physiologique, et les comorbidités. On effectuera aussi un bilan biochimique afin d'écarter toute insuffisance hépatique.

Un autre élément à prendre en compte est le propriétaire. En effet, en médecine vétérinaire, la décision ne revient pas à notre patient mais à son propriétaire et plusieurs facteurs sont à prendre en compte.

Dans le cas du CBD, le coût est faible à modéré, compris entre 15 et 70€ le flacon selon la concentration en cannabidiol et le volume. L'observance du traitement n'est souvent pas un problème puisqu'il est conseillé de donner l'huile de chanvre en même temps que le repas de l'animal. Le caractère du chien ainsi les potentiels traitements en cours sont à prendre en compte avant de donner du CBD à un chien.

En somme, dans cette étape, il convient de prendre en compte plus que la symptomatologie du chien, il faut s'intéresser au patient dans son intégralité et à son propriétaire et ses préférences pour lui proposer des solutions durables.

PARTIE 4 : SYNTHÈSE DES PREUVES ET RECOMMANDATIONS

I. Résumé des résultats et élaborations des recommandations

1. Synthèse des données probantes sur l'utilisation du CBD

Dans cette partie, nous allons regrouper l'ensemble des données probantes afin de faire des recommandations claires, adressées aux cliniciens quant à l'efficacité clinique et aux indications du cannabidiol chez le chien. Les données ont été résumées dans des tableaux afin d'en faciliter la lecture.

Le premier tableau résume les données disponibles concernant la prise de CBD dans un contexte de gestion de la douleur arthrosique.

Acteur(s) et date de publication	Nombre de chiens Schéma posologique utilisé	Contexte clinique de l'administration	Résultat global obtenu
Verrico et al. 2020	20 chiens Un groupe à 20 mg/kg L'autre à 50 mg/kg	Chiens diagnostiqués avec de l'arthrose clinique	Groupes placebo et faible dose (20 mg/j CBD non encapsulé) : pas d'amélioration significative. Groupes forte dose (50 mg/j non encapsulé) et CBD liposomal 20 mg/j : amélioration significative des scores de douleur ($p < 0.01$) et de mobilité, confirmée par les vétérinaires.

Acteur(s) et date de publication	Nombre de chiens Schéma posologique utilisé	Contexte clinique de l'administration	Résultat global obtenu
Gamble et al. 2018	22 chiens recrutés ; 16 ont complété l'étude Huile riche en CBD (2 mg/kg toutes les 12 h)	Chiens atteints d'arthrose confirmée (radiographie + signes cliniques)	Scores CBPI et Hudson : amélioration significative de la douleur et de l'activité à 2 et 4 semaines sous CBD ($p < 0,01$). Évaluations vétérinaires : diminution de la douleur observée sous CBD ($p = 0.02$).
Brioschi et al. 2020	21 chiens ; 9 dans le groupe CBD 12 dans le groupe contrôle Huile de cannabidiol (CBD) à 2mg/kg deux fois par jour	Chiens avec diagnostic radiographique d'arthrose	PSS (douleur) : significativement diminué dans le groupe CBD vs contrôle à T1, T2, T3 ($p=0.0002-0.016$). PIS (interaction) : significativement diminué dans le groupe CBD à T1, T2, T4 ($p=0.0002-0.004$). QoL : significativement augmenté dans le groupe CBD à T1 ($p=0.003$).
Koga et al. 2020	37 chiens enrôlés, 32 ayant complété les 90 jours Huile de chanvre <i>full spectrum</i> riche en CBD, PO BID (dose ajustée individuellement, 0,3–4,1 mg/kg)	Chiens atteints de douleur chronique mal adaptative secondaire à l'arthrose	30/32 chiens (94 %) ont montré une amélioration de confort/mobilité . Score de douleur moyen diminué de 3,2 à 1,0 ($p<0.001$). 6 chiens avec amélioration ≥ 5 points (par ex. 8/10 $\rightarrow$ 1/10).

Tableau 4 : Synthèse des données probantes sur l'administration de CBD per os dans la gestion de la douleur arthrosique chez le chien

En somme, le CBD peut être conseillé comme thérapie adjuvante dans la gestion multimodale de la douleur arthrosique, cependant, les données disponibles ne permettent pas de le conseiller comme traitement de première intention unique.

Le second tableau nous présente de la même manière les résultats concernant l'administration de CBD dans le contexte de chiens sujets à l'anxiété et aux troubles du comportement.

Acteur(s) et date de publication	Nombre de chiens Schéma posologique utilisé	Contexte clinique de l'administration	Résultat global obtenu
Marliani et al. 2024	21 chiens de refuge ; 11 dans le groupe CBD, 10 dans le groupe contrôle. Supplémentation en huile contenant CBD (0,45–0,83 mg/kg BID, avec un peu de CBG et THC résiduel 0,18 %).	Chiens de refuge atteints de troubles comportementaux (hypersensibilité-hyperactivité, syndrome de privation sensorielle, troubles hiérarchiques).	Pas de différence significative entre groupes (CBD vs placebo) ni entre T0 et T1. Les réponses comportementales dépendent davantage du type de stimulus que du traitement. Quelques chiens traités individuellement semblaient présenter moins d'agressivité/stéréotypies et plus de sociabilité/curiosité, mais sans significativité globale.
Hunt et al. 2023	40 chiens (20 CBD, 20 placebo), répartis en tests séparation (n=21) et voiture (n=19) Une dose orale unique de CBD distillat sans THC (≈4 mg/kg)	Séparation : 45 min seul dans une salle enrichie. Voiture : trajet standardisé 10 min en cage	Cortisol : plus faible post-stimulus sous CBD que placebo (car test : 40,7 vs 56,7 ng/mL, p=0.034). Comportements : moins de « tristesse », « stress », « tension », « inconfort » sous CBD, plus « exploratifs » (séparation). Whining : significativement diminué sous CBD pendant séparation. Car test : CBD → moins « triste », maintien du score « relaxé ». Pas d'effet sur HR, HRV, lip licking, température cutanée.
Flint et al. 2024	20 chiens (10 CBD, 10 placebo, 1 retiré → 9 dans CBD)	10 min dans minivan, manœuvres standardisées	Cortisol : augmentation post-test plus faible sous CBD aux semaines

Acteur(s) et date de publication	Nombre de chiens Schéma posologique utilisé	Contexte clinique de l'administration	Résultat global obtenu
	CBD distillat THC-free, 4 mg/kg PO quotidien pendant 24 semaines		0, 8, 16 (p<0.05), effet disparu à 24 sem (habituation placebo). Whining : diminution significative sous CBD à la semaine 8 (p=0.017). QBA stress/anxiété : augmentation moindre sous CBD à la semaine 16 (p=0.044). Lip licking : résultats variables HR/HRV : tous deux altérés par le stress, mais pas de différence de traitement .
Corsetti et al. 2021	24 chiens de refuge (12 CBD, 12 placebo), âgés 1–10 ans, présents >9 mois au refuge Huile d'olive enrichie en CBD 5 % , administrée PO, 1 goutte/2 kg, 45 jours.	Chiens de refuge présentant des troubles comportementaux (dont agressivité, stéréotypies, stress chronique)	Agressivité : significativement diminuée dans le groupe CBD entre T0 et T2 (p=0.004). Pas de différence significative entre groupes (CBD vs placebo : p=0.078). Stéréotypies et déplacements : pas de diminution significative sous CBD . Attention/activité : CBD n'a pas réduit l'attention ni l'activité → effet spécifique, pas de sédation globale.

Tableau 5 : Synthèse des données probantes sur l'administration de CBD per os dans la gestion des troubles du comportement et de l'anxiété chez le chien

In fine, les données actuelles sur l'utilisation du CBD dans ce contexte clinique ne permettent pas de conclure sur l'efficacité du CBD dans la gestion de l'anxiété et des troubles du comportement, on ne peut donc pas le recommander comme thérapie.

Ce troisième tableau nous présente l'ensemble des résultats concernant l'utilisation du CBD comme thérapie dans la gestion de l'épilepsie idiopathique canine.

Acteur(s) et date de publication	Nombre de chiens Schéma posologique utilisé	Contexte clinique l'administration	Résultat global obtenu
McGrath et al. 2019	26 chiens enrôlés (12 CBD, 14 placebo). Après exclusions/retraits : 16 analysés (9 CBD, 7 placebo) CBD oral 2,5 mg/kg PO toutes les 12h en plus du traitement antiépileptique en cours.	Diagnostic confirmé d'épilepsie idiopathique (IRM, LCR, analyses sanguines)	Réduction médiane des crises : -33 % dans le groupe CBD vs 0 % dans le groupe placebo (p = 0.01).
Rozental et al. 2023	61 chiens enrôlés ; 12 chiens à 5 mg/kg/j (futilité → dose arrêtée) ; 48 chiens à 9 mg/kg/j (39 ont terminé).	Chiens atteints d'épilepsie idiopathique résistante aux antiépileptiques (≥2 crises/mois malgré les traitements)	À 9 mg/kg/j : Nombre de crises : +3,3 % sous CBD vs +30,7 % sous placebo (p = 0.04). Jours avec crises : -24,1 % sous CBD vs +5,8 % sous placebo (p = 0.002)
Garcia et al. 2022	14 chiens (11 mâles, 3 femelles, âge médian 6,3 ans). Extrait de chanvre riche en CBD/CBDA (≈1 mg/kg CBD + 1 mg/kg CBDA BID, soit 2 mg/kg toutes les 12h)	Épilepsie idiopathique réfractaire (≥1 crise/mois malgré les traitements anti épileptiques à doses maximales tolérées, depuis >1 an).	Diminution du nombre de crises de 8,0 ± 4,8 (placebo) à 5,0 ± 3,6 (CBD/CBDA) (p=0.02) Diminution du nombre de jours de crise de 5,8 ± 3,1 à 4,1 ± 3,4 (p=0.02) Répondeurs ≥50% réduction : 6/14 sous CBD/CBDA vs 0/14 sous placebo (p=0.02).

Tableau 6 : Synthèse des données probantes sur l'administration de CBD per os dans la gestion des troubles du comportement et de l'épilepsie idiopathique canine

En conclusion, ces résultats nous indiquent que le cannabidiol peut être proposée comme thérapie adjuvante dans le traitement multimodal de l'épilepsie idiopathique canine.

Enfin ce dernier tableau nous indique les résultats concernant l'utilisation du CBD dans d'autres indications comme la dermatite atopique canine ou certaines affections oculaires.

Acteur(s) et date de publication	Nombre de chiens Schéma posologique utilisé	Contexte clinique de l'administration	Résultat global obtenu
Mogi et al. 2022	8 cas clinique Huile de chanvre contenant du CBD sans THC , administrée PO BID Posologie CBD : initiale 0,07–0,25 mg/kg BID, ajustée jusqu'à 0,14–1,43 mg/kg BID selon réponse clinique	Chiens atteints de dermatite atopique canine (CAD) confirmée par dermatologues certifiés	Prurit (PVAS) : Baisse chez 7/8 chiens Hausse chez 1 chien Lésions cutanées (CADESI-4) : Baisse chez 5 chiens Inchangé chez 1 chien Hausse chez 1 chien CRP : mesurée chez 6 chiens → baisse chez 2, hausse chez 3, variable
Mariga et al. 2023	14 chiens (7 CBD, 7 contrôles) Huile de cannabis <i>full spectrum</i> riche en CBD, 2,5 mg/kg BID, 60 jours	Chiens atteints de dermatite atopique (diagnostic selon critères de Favrot)	CADESI-4 : pas de différence significative entre groupes ($p=0,654$) ; amélioration significative seulement dans le groupe contrôle ($p=0,042$). Prurit : pas de différence entre groupes ($p=0,396$) ; baisse significative seulement dans le groupe contrôle ($p=0,039$). Histopathologie : pas de changements significatifs

Acteur(s) et date de publication	Nombre de chiens Schéma posologique utilisé	Contexte clinique de l'administration	Résultat global obtenu
			intra- ou intergroupes (hyperkératose, acanthose, inflammation périvasculaire). Mastocytes : pas de différence entre groupes. Observations cliniques : une amélioration visible chez certains chiens du groupe CBD (photos), mais non significative au niveau statistique.
Da Silva et al. 2024	Rapport de 1 cas Huiles de cannabis <i>full spectrum</i>, d'abord THC-dominantes (2:1 THC:CBD), puis CBD-dominantes (3:1 CBD:THC), dose titrée progressivement de 0,08 mg/kg/j à 2,64 mg/kg/j puis ajustée à la dose minimale efficace	Chienne croisée, 2 ans, 25,5 kg, lupus érythémateux discoïde (DLE) confirmé histologiquement, résistante aux traitements standards (corticostéroïdes, tacrolimus	Amélioration progressive des lésions du planum nasal et stabilisation à long terme. Disparition de la décoloration au planum nasal après 1 an. Quelques rechutes mineures (lésions vulvaires, otites, conjonctivite), contrôlées localement
Heriksen et al. 2024	Différentes études citées Cannabidiol (CBD), par voie orale ou topique, utilisé pour ses effets anti-inflammatoires, neuroprotecteurs et antinociceptifs	Chiens (principalement chiens de laboratoire et chiens sains) étudiés pour des affections ophtalmiques (glaucome, kératites, uvéites, dégénérescences rétinienne)	CBD oral à 5–10 mg/kg/j : Aucune modification significative de la PIO ni de la sécrétion lacrymale (Jost et al., 2023) ; Excrétion détectable du CBD dans les larmes.

Tableau 7 : Synthèse des données probantes sur l'administration de CBD per os dans la gestion de la dermatite atopique, du lupus érythémateux ou des affections oculaires canines

En somme, pour l'ensemble de ces indications, nous ne pouvons pas recommander le CBD, en effet, les études montrent des études prometteuses mais pas encore concluantes. Nous ne pouvons donc, dans l'état actuel des connaissances, pas statuer.

2. Élaboration de directives basées sur les preuves pour l'utilisation du CBD

L'objectif de cette thèse est de donner des directives basées sur les preuves, pour cela nous avons regroupé dans un tableau le niveau de preuves associé à chacune des indications et lorsque cela est possible, le schéma posologique recommandé.

Indications		Niveau de preuve	Schéma posologique
Douleurs liées à l'arthrose		Modéré à faible	2 à 4 mg/kg BID
Troubles du comportement / Anxiété		Faible	4 mg/kg BID
Epilepsie		Modéré	7 mg/kg BID
Autres Indications	Dermatite atopique	Très faible	Non recommandé en l'état actuel des données
	Lupus érythémateux	Très faible voire nul	Non recommandé en l'état actuel des données
	Maladie Ophtalmologiques	Très faible	Non recommandé en l'état actuel des données

Tableau 8 : Recommandations quant à l'utilisation du CBD par indication chez le chien

II. Identification des lacunes et perspective pour les recherches

1. Identification des lacunes sur la recherche sur le CBD

En médecine vétérinaire comme en médecine humaine, le CBD connaît un intérêt croissant. Malgré cela, les recherches à son sujet restent lacunaires. En effet, on note un manque d'harmonisation dans les formulations, les durées de traitement, les doses de traitement et les modes d'administration. De ce fait, la comparaison directe des résultats est difficile, tout comme il est difficile de proposer des recommandations thérapeutiques standardisées. (Corsato Alvarenga et al., 2023 ; Miranda-Cortés et al., 2023)

On voit également une grande variabilité dans les produits utilisés, en effet, dans les études sélectionnées, on pouvait retrouver des huiles *full spectrum*, des isolats de CBD, des extraits enrichis en CBDA ou encore en THC. On voit aussi une grande hétérogénéité dans les concentrations et dans les biodisponibilités, cela compromet la reproductibilité scientifique et la transposabilité clinique.

Ces études sont également limitées par la faible taille des échantillons et la courte durée des suivis. Beaucoup d'études ne dépassent pas les 8 ou 12 semaines, alors que les effets à long terme sur la fonction hépatique, les interactions médicamenteuses et la tolérance neurologique restent incertains.

De plus, les outils de standardisation méthodologiques comme la grille de CONSORT ou les outils STROBE et GRADE sont encore visiblement peu ou mal utilisés limitant la robustesse des études et donc de leur conclusion en termes d'efficacité ou de sécurité. Par ailleurs, les données pharmacologiques sont souvent obtenues à partir de modèles de chiens sains ou de rongeurs, les chiens atteints d'affections chroniques sont plus rarement étudiés, cela limite la validité externe de l'étude, la pertinence clinique et l'applicabilité en pratique.

En médecine vétérinaire, il n'existe pas encore de produit à base de CBD qui soit homologué, il y a également une grande variabilité de qualité des formulations commerciales plus ou moins pures ou riches en THC, cela accentue le risque de contamination et de dosage imprécis. Ces éléments freinent également la mise en place de protocoles thérapeutiques et de suivis de pharmacovigilance systématiques. Enfin, à ce jour, aucun chercheur n'a encore exploré les effets cumulatifs à long terme du CBD chez le chien ni clairement défini la dose optimale thérapeutique.

2. Suggestions pour de futures études afin de combler les lacunes identifiées.

Les recherches sur le CBD chez le chien restent à un stade exploratoire pour l'instant, et bien que fragmentées, les résultats sont encourageants. Pour continuer à explorer cette option thérapeutique prometteuse, des essais contrôlés randomisés multicentrique, sur un effectif de grande taille seraient nécessaires. Aussi les protocoles d'administrations et les schémas posologiques devront être harmonisés. Des études approfondies sur la pharmacologie et la toxicologie devront être menées, ainsi que des études sur l'accumulation à long terme, la tolérance et les interactions médicamenteuses pour pouvoir apporter un cadre pharmacologique sûr, reproductible et conforme à la réglementation en vigueur.

CONCLUSION

L'objectif de cette thèse était d'évaluer, selon les principes de la médecine basée sur les preuves, l'efficacité clinique du cannabidiol dans la prise en charge de différentes affections canines comme l'arthrose, l'anxiété, l'épilepsie idiopathique. L'analyse critique des données disponibles a permis de mettre en évidence une littérature scientifique en plein essor mais encore très hétérogène et incomplète. Les résultats les plus solides concernent l'épilepsie idiopathique où plusieurs essais cliniques randomisés et contrôlés montrent une réduction certes modérée mais significative de la fréquence ou du nombre de jour de crise. Les données concernant l'arthrose montrent un effet analgésique potentiel et celles sur l'anxiété et les troubles du comportement suggèrent un effet anxiolytique potentiel. Au contraire, les études sur la dermatite atopique, le lupus érythémateux ou les maladies ophtalmologiques restent exploratoires. Le bénéfice clinique et l'intérêt pharmacologique reste à démontrer, le niveau de preuve de ces études reste faible, et les conclusions doivent être interprétées avec prudence.

Sur le plan thérapeutique, le CBD se situe comme un adjuvant thérapeutique prometteur, mais pas encore comme une alternative validée aux traitements conventionnels. Les effets secondaires les plus courants sont légers, doses-dépendants et réversibles, et se caractérisent par des troubles digestifs, de la sédation et des élévations des enzymes hépatiques.

Cette thèse nous montre également l'importance de la démarche de la médecine basée sur les preuves dans le domaine vétérinaire. Il est primordial de baser les décisions thérapeutiques sur les preuves en tenant compte des données scientifiques disponibles, de l'expérience clinique et des préférences du propriétaire.

La prescription du CBD doit donc rester individualisée et accompagnée d'un suivi clinique assidu afin de garantir la sécurité des patients.

L'avenir de l'utilisation du CBD en médecine vétérinaire dépendra également des futures recherches effectuées. En effet des études randomisées, en double aveugle, multicentriques avec des effectifs de taille plus conséquente seront nécessaires afin de définir un schéma posologique clair en fonction des indications.

In fine, aujourd'hui, le cannabidiol ne peut être considéré comme un traitement de première intention, mais il est une voie thérapeutique d'avenir, sa consolidation scientifique et réglementaire permettront de nouvelles perspectives dans la gestion multimodale de la douleur, l'anxiété ou encore l'épilepsie idiopathique canine.

BIBLIOGRAPHIE

- Anderson, D. J., Binder, M., & Krause, K. (2003). The Motherhood Wage Penalty Revisited : Experience, Heterogeneity, Work Effort, and Work-Schedule Flexibility. *ILR Review*, 56(2), 273-294. <https://doi.org/10.1177/001979390305600204>
- Barbeau-Grégoire, M., Otis, C., Cournoyer, A., Moreau, M., Lussier, B., & Troncy, E. (2022). A 2022 Systematic Review and Meta-Analysis of Enriched Therapeutic Diets and Nutraceuticals in Canine and Feline Osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10384. <https://doi.org/10.3390/ijms231810384>
- Berendt, M., Farquhar, R. G., Mandigers, P. J. J., Pakozdy, A., Bhatti, S. F. M., De Risio, L., Fischer, A., Long, S., Matiassek, K., Muñana, K., Patterson, E. E., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Pumarola, M. B., Rusbridge, C., Stein, V. M., Tipold, A., & Volk, H. A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research*, 11(1), 182. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0461-2>
- Brutlag, A., & Hommerding, H. (2018). Toxicology of Marijuana, Synthetic Cannabinoids, and Cannabidiol in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 48(6), 1087-1102. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.07.008>
- Campos, A. C., Fogaca, M. V., Aguiar, D. C., & Guimaraes, F. S. (2013). Animal models of anxiety disorders and stress. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35(suppl 2), S101-S111. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1139>
- Corsato Alvarenga, I., Panickar, K. S., Hess, H., & McGrath, S. (2023). Scientific Validation of Cannabidiol for Management of Dog and Cat Diseases. *Annual Review of Animal Biosciences*, 11(1), 227-246. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-081122-070236>

- Corsato Alvarenga, I., Wilson, K. M., & McGrath, S. (2024). Tolerability of long-term cannabidiol supplementation to healthy adult dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38(1), 326-335. <https://doi.org/10.1111/jvim.16949>
- Corsetti, S., Borruso, S., Malandrucchio, L., Spallucci, V., Maragliano, L., Perino, R., D'Agostino, P., & Natoli, E. (2021). Cannabis sativa L. may reduce aggressive behaviour towards humans in shelter dogs. *Scientific Reports*, 11(1), 2773. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82439-2>
- Da Silva, M. E. S., Christianetti, B., Amazonas, E., & Pereira, M. L. (2024). Case report : Cannabinoid therapy for discoid lupus erythematosus in a dog. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1309167. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1309167>
- De Abreu, M. S., Demin, K. A., Giacomini, A. C. V. V., Amstislavskaya, T. G., Strekalova, T., Maslov, G. O., Kositsin, Y., Petersen, E. V., & Kalueff, A. V. (2021). Understanding how stress responses and stress-related behaviors have evolved in zebrafish and mammals. *Neurobiology of Stress*, 15, 100405. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100405>
- De Briyne, N., Holmes, D., Sandler, I., Stiles, E., Szymanski, D., Moody, S., Neumann, S., & Anadón, A. (2021). Cannabis, Cannabidiol Oils and Tetrahydrocannabinol—What Do Veterinarians Need to Know? *Animals*, 11(3), 892. <https://doi.org/10.3390/ani11030892>
- Di Salvo, A., Conti, M. B., & Della Rocca, G. (2023). Pharmacokinetics, efficacy, and safety of cannabidiol in dogs : An update of current knowledge. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1204526. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1204526>
- Flint, H. E., Hunt, A. B. G., Logan, D. W., & King, T. (2024). Daily dosing of cannabidiol (CBD) demonstrates a positive effect on measures of stress in dogs during repeated exposure to car travel. *Journal of Animal Science*, 102, skad414. <https://doi.org/10.1093/jas/skad414>

- Freundt-Revilla, J., Kegler, K., Baumgärtner, W., & Tipold, A. (2017). Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system. *PLOS ONE*, 12(7), e0181064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181064>
- Garcia, G. A., Kube, S., Carrera-Justiz, S., Tittle, D., & Wakshlag, J. J. (2022). Safety and efficacy of cannabidiol-cannabidiolic acid rich hemp extract in the treatment of refractory epileptic seizures in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 939966. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.939966>
- Gaston, T. E., Bebin, E. M., Cutter, G. R., Liu, Y., Szaflarski, J. P., & UAB CBD Program. (2017). Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 58(9), 1586-1592. <https://doi.org/10.1111/epi.13852>
- Gedda, M. (2015). Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie, la Revue*, 15(157), 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.004>
- Geffrey, A. L., Pollack, S. F., Bruno, P. L., & Thiele, E. A. (2015). Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 56(8), 1246-1251. <https://doi.org/10.1111/epi.13060>
- Gilmartin, C. G. S., Dowd, Z., Parker, A. P. J., & Harijan, P. (2021). Interaction of cannabidiol with other antiseizure medications : A narrative review. *Seizure*, 86, 189-196. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.010>
- Greene, H. L., Roden, D. M., Katz, R. J., Woosley, R. L., Salerno, D. M., & Henthorn, R. W. (1992). The cardiac arrhythmia suppression trial : First CAST ... then CAST-II. *Journal of the American College of Cardiology*, 19(5), 894-898. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90267-Q](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90267-Q)

- Henriksen, M. D. L., & McGrath, S. (2024). Growing interest but limited evidence on the usefulness of cannabidiol in treating ophthalmic disease in dogs : A review. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 262(S2), S25-S31. <https://doi.org/10.2460/javma.24.06.0360>
- Holmes, M. A. (2009). Philosophical foundations of evidence-based medicine for veterinary clinicians. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(9), 1035-1039. <https://doi.org/10.2460/javma.235.9.1035>
- Hunt, A. B. G., Flint, H. E., Logan, D. W., & King, T. (2023). A single dose of cannabidiol (CBD) positively influences measures of stress in dogs during separation and car travel. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1112604. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1112604>
- Huntley, S. J., Dean, R. S., Massey, A., & Brennan, M. L. (s. d.). *International Evidence-Based Medicine Survey of the Veterinary Profession : Information Sources Used by Veterinarians*.
- Kartashova, I. A., Ganina, K. K., Karelina, E. A., & Tarasov, S. A. (2021). How to evaluate and manage stress in dogs – A guide for veterinary specialist. *Applied Animal Behaviour Science*, 243, 105458. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2021.105458>
- Keller, P., Vanwesenbeeck, I., & Decloedt, A. (2023). Surveying dog owners' use and understanding of, and communication with veterinarians about, complementary and alternative veterinary medicine. *Veterinary Record*, 192(11), e2343. <https://doi.org/10.1002/vetr.2343>
- Kogan, L., Schoenfeld-Tacher, R., Hellyer, P., & Rishniw, M. (2019). US Veterinarians' Knowledge, Experience, and Perception Regarding the Use of Cannabidiol for Canine Medical Conditions. *Frontiers in Veterinary Science*, 5, 338. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00338>
- Landa, L., Trojan, V., Demlova, R., Jurica, J., & Hrib, R. (2022). Cannabidiol and the possibilities of its use in veterinary medicine of dogs and horses : A brief review. *Veterinárni Medicina*, 67(9), 455-462. <https://doi.org/10.17221/127/2021-VETMED>

- Leino, A. D., Emoto, C., Fukuda, T., Privitera, M., Vinks, A. A., & Alloway, R. R. (2019). Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. *American Journal of Transplantation*, 19(10), 2944-2948. <https://doi.org/10.1111/ajt.15398>
- Löscher, W. (2022). Dogs as a Natural Animal Model of Epilepsy. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 928009. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.928009>
- Madden, K., Tanco, K., & Bruera, E. (2020). Clinically Significant Drug-Drug Interaction Between Methadone and Cannabidiol. *Pediatrics*, 145(6), e20193256. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3256>
- Mariga, C., Souza Silva Mateus, A. L., Dos Santos Dullius, Â. I., Da Silva, A. P., Martins Flores, M., Vasconcelos Soares, A., Amazonas, E., & Tadeu Lemos Pinto Filho, S. (2023). Dermatological evaluation in dogs with atopic dermatitis treated with full-spectrum high cannabidiol oil : A pre study part 1. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1285384. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1285384>
- Marliani, G., Vaccari, L., Cavallini, D., Montesano, C. S., Buonaiuto, G., & Accorsi, P. A. (2024). Assessing the effectiveness of cannabidiol additive supplementation on canine behavior and cortisol levels. *Heliyon*, 10(10), e31345. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31345>
- McGrath, S., Bartner, L. R., Rao, S., Packer, R. A., & Gustafson, D. L. (2019). Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254(11), 1301-1308. <https://doi.org/10.2460/javma.254.11.1301>
- Merle, R., & Küper, A. (2021). Desire for information and alternative therapies of pet owners is associated with empathy and partnership-building of veterinarians. *Journal of Small Animal Practice*, 62(9), 775-787. <https://doi.org/10.1111/jsap.13337>

- Micallef, J., Batisse, A., & Revol, B. (2022). Pharmacologie du cannabidiol : Points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme. *Therapies*, 77(5), 585-590.
<https://doi.org/10.1016/j.therap.2022.02.001>
- Miranda-Cortés, A., Mota-Rojas, D., Crosignani-Outeda, N., Casas-Alvarado, A., Martínez-Burnes, J., Olmos-Hernández, A., Mora-Medina, P., Verduzco-Mendoza, A., & Hernández-Ávalos, I. (2023). The role of cannabinoids in pain modulation in companion animals. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 1050884. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1050884>
- Mogi, C., Yoshida, M., Kawano, K., Fukuyama, T., & Arai, T. (s. d.). *Brief Communication Communication brève*.
- Panksepp, J., Fuchs, T., & Iacobucci, P. (2011). The basic neuroscience of emotional experiences in mammals : The case of subcortical FEAR circuitry and implications for clinical anxiety. *Applied Animal Behaviour Science*, 129(1), 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2010.09.014>
- Polidoro, D., Temmerman, R., Devreese, M., Charalambous, M., Ham, L. V., Cornelis, I., Broeckx, B. J. G., Mandigers, P. J. J., Fischer, A., Storch, J., & Bhatti, S. F. M. (2022). Pharmacokinetics of Cannabidiol Following Intranasal, Intrarectal, and Oral Administration in Healthy Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 899940. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.899940>
- Potschka, H., Bhatti, S. F. M., Tipold, A., & McGrath, S. (2022). Cannabidiol in canine epilepsy. *The Veterinary Journal*, 290, 105913. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105913>
- Potschka, H., Fischer, A., Löscher, W., & Volk, H. A. (2023). Pathophysiology of drug-resistant canine epilepsy. *The Veterinary Journal*, 296-297, 105990.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2023.105990>
- Riggio, G., Borrelli, C., Campera, M., Gazzano, A., & Mariti, C. (2022). Physiological Indicators of Acute and Chronic Stress in Securely and Insecurely Attached Dogs Undergoing a Strange Situation

Procedure (SSP) : Preliminary Results. *Veterinary Sciences*, 9(10), 519.

<https://doi.org/10.3390/vetsci9100519>

Romero, B., Susperregui, J., Sahagún, A. M., Díez, M. J., Fernández, N., García, J. J., López, C., Sierra, M., & Díez, R. (2022). Use of medicinal plants by veterinary practitioners in Spain : A cross-sectional survey. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 1060738.

<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1060738>

Roudebush, P., Allen, T. A., Dodd, C. E., & Novotny, B. J. (2004). Application of evidence-based medicine to veterinary clinical nutrition. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(11), 1766-1771. <https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.1766>

Rozental, A. J., Weisbeck, B. G., Corsato Alvarenga, I., Gustafson, D. L., Kusick, B. R., Rao, S., Bartner, L. R., & McGrath, S. (2023). The efficacy and safety of cannabidiol as adjunct treatment for drug-resistant idiopathic epilepsy in 51 dogs : A double-blinded crossover study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(6), 2291-2300. <https://doi.org/10.1111/jvim.16912>

Steffey, M. A., Griffon, D. J., Risselada, M., Buote, N. J., Scharf, V. F., Zamprogno, H., & Winter, A. L. (2023). A narrative review of the physiology and health effects of burnout associated with veterinarian-pertinent occupational stressors. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1184525>

Toews, L. (2011). The Information Infrastructure that Supports Evidence-Based Veterinary Medicine : A Comparison with Human Medicine. *Journal of Veterinary Medical Education*, 38(2), 123-134. <https://doi.org/10.3138/jvme.38.2.123>

Tomsič, K., Rakinić, K., & Seliškar, A. (2022). Slovenian Pet Owners' Experience, Attitudes, and Predictors Regarding Cannabinoid Use in Dogs and Cats. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 796673. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.796673>

- Ukai, M., McGrath, S., & Wakshlag, J. (2023a). The clinical use of cannabidiol and cannabidiolic acid—rich hemp in veterinary medicine and lessons from human medicine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 261(5), 623-631. <https://doi.org/10.2460/javma.23.02.0064>
- Ukai, M., McGrath, S., & Wakshlag, J. (2023b). The clinical use of cannabidiol and cannabidiolic acid—rich hemp in veterinary medicine and lessons from human medicine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 261(5), 623-631. <https://doi.org/10.2460/javma.23.02.0064>
- Vandeweerd, J.-M. (2009). *Guide pratique de médecine factuelle vétérinaire* (Les Éditions du Point Vétérinaire, Vol. 1). Wolters Kluwer France.
- von Rüden, E.-L., Potschka, H., Tipold, A., & Stein, V. M. (2023a). The role of neuroinflammation in canine epilepsy. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 298-299, 106014. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2023.106014>
- von Rüden, E.-L., Potschka, H., Tipold, A., & Stein, V. M. (2023b). The role of neuroinflammation in canine epilepsy. *The Veterinary Journal*, 298-299, 106014. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2023.106014>
- Yu, C. H. J., & Rupasinghe, H. P. V. (2021). Cannabidiol-based natural health products for companion animals : Recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation. *Research in Veterinary Science*, 140, 38-46. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.08.001>
- Zhao, H., Zhou, M., Liu, Y., Jiang, J., & Wang, Y. (2023). Recent advances in anxiety disorders : Focus on animal models and pathological mechanisms. *Animal Models and Experimental Medicine*, 6(6), 559-572. <https://doi.org/10.1002/ame2.12360>

Sites internet consultés :

<https://www.drogues.gouv.fr/le-cbd> ; consulté le 16/03/2025

https://agriculture.ec.europa.eu/farming/crop-productions-and-plant-based-products/hemp_fr ;
consulté le 19/03/2025

ANNEXES

Dossier

M. Gedda

Traduction française de dix lignes directrices pour les articles de recherche

Tableau I. Traduction française de la liste de contrôle CONSORT 2010 proposée par Cannac et al. [6].

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
TITRE & RÉSUMÉ			
	1a	Identification en tant qu' "essai randomisé" dans le titre	
	1b	Résumé structuré du plan d'essai, méthodes, résultats et conclusions (pour une aide spécifique voir CONSORT pour <i>Abstract</i>)	
INTRODUCTION			
Contexte et objectifs	2a	Contexte scientifique et explication du bien-fondé	
	2b	Objectifs spécifiques et hypothèses	
MÉTHODES			
Plan de l'essai	3a	Description du plan de l'essai (tel que : groupes parallèles, plan factoriel) en incluant les ratios d'allocation	
	3b	Changements importants de méthode après le début de l'essai (tel que les critères d'éligibilité), en expliquer la raison	
Participants	4a	Critères d'éligibilité des participants	
	4b	Structures et lieux de recueil des données	
Interventions	5	Interventions pour chaque groupe avec suffisamment de détails pour pouvoir reproduire l'étude, en incluant comment et quand elles ont été véritablement conduites	
Critères de jugement	6a	Critères "a priori" de jugement principal et secondaires entièrement définis, en incluant comment et quand ils ont été évalués	
	6b	Changement quelconque de critères de jugement après le début de l'essai, en expliquer la raison	
Taille de l'échantillon	7a	Comment la taille de l'échantillon a-t-elle été déterminée ?	
	7b	Quand cela est applicable, explication des analyses intermédiaires et des règles d'arrêt	
RANDOMISATION			
Production de la séquence	8a	Méthode utilisée pour générer la séquence d'allocation par tirage au sort	
	8b	Type de randomisation, en incluant les détails relatifs à une méthode de restriction (comme par ex. : par blocs, avec la taille des blocs)	
Mécanisme d'assignation secrète	9	Mécanisme utilisé pour mettre en œuvre la séquence d'allocation randomisée (comme par exemple : l'utilisation d'enveloppes numérotées séquentiellement), en décrivant chaque mesure prise pour masquer l'allocation jusqu'à l'assignation des interventions.	
Mise en œuvre	10	Qui a généré la séquence d'allocation, qui a enrôlé les participants et qui a assigné les participants à leurs groupes	
Aveugle	11a	Au cas où, décrire qui a été en aveugle après l'assignation des interventions (par exemple, les participants, les administrateurs de traitement, ceux qui évaluent les résultats) et comment ont-ils été empêchés de savoir	
	11b	Si approprié, description de la similitude des interventions	
Méthodes statistiques	12a	Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes au regard des critères de jugement principal et secondaires	
	12b	Méthodes utilisées pour des analyses supplémentaires, telles que des analyses de sous-groupes ou des analyses ajustées	
RÉSULTATS			
Flux des participants (un diagramme est fortement conseillé)	13a	Pour chaque groupe, le nombre de participants qui ont été assignés par tirage au sort, qui ont reçu le traitement qui leur était destiné, et qui ont été analysés pour le critère de jugement principal	
	13b	Pour chaque groupe, abandons et exclusions après la randomisation, en donner les raisons	
Recrutement	14a	Dates définissant les périodes de recrutement et de suivi	
	14b	Pourquoi l'essai a-t-il pris fin ou a été interrompu	
Données initiales	15	Une table décrivant les caractéristiques initiales démographiques et cliniques de chaque groupe	
Effectifs analysés	16	Nombre de participants (dénominateur) inclus dans chaque analyse en précisant si l'analyse a été faite avec les groupes d'origine	

Traduction française de dix lignes directrices pour les articles de recherche

Tableau I. Traduction française de la liste de contrôle CONSORT 2010 proposée par Cannac et al. [6] (suite).

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
Critères de jugement et estimations	17a	Pour chaque critère de jugement principal et secondaire, donner les résultats pour chaque groupe, et la taille estimée de l'effet ainsi que sa précision (comme par ex. : intervalle de confiance à 95 %)	
	17b	Pour les variables binaires, une présentation de la taille de l'effet en valeurs absolues et relatives est recommandée	
Analyses accessoires	18	Résultats de toute analyse supplémentaire réalisée, en incluant les analyses en sous-groupes et les analyses ajustées, et en distinguant les analyses spécifiées a priori des analyses exploratoires	
Risques	19	Tous les risques importants ou effets secondaires inattendus dans chaque groupe (pour un conseil détaillé voir 'CONSORT for harms')	
DISCUSSION			
Limitations	20	Limitations de l'essai, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécision, et au cas où, en tenant compte de la multiplicité des analyses	
"Généralisabilité"	21	"Généralisabilité" (validité externe, applicabilité) des résultats de l'essai	
Interprétation	22	Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents	
INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES			
Enregistrement	23	Numéro d'enregistrement de l'essai en précisant le registre utilisé	
Protocole	24	Où le protocole complet de l'essai peut-il être consulté, si possible	
Financement	25	Sources de financement et autres ressources (par ex. : fourniture de médicaments), rôle des donateurs	

Il est instamment recommandé de lire cette liste CONSORT 2010 à l'aide du document 'CONSORT 2010 Explanation and Elaboration' pour mieux comprendre les clarifications apportées à cette nouvelle version. Si opportun, il est aussi recommandé de lire les extensions CONSORT pour les essais en grappes randomisées, les essais de non-infériorité et d'équivalence, les traitements non médicamenteux, les interventions à base d'herbes, les essais pragmatiques. D'autres futures extensions sont attendues. Pour ces extensions et pour des références récentes en rapport avec cette liste CONSORT 2010, aller à : <http://www.consort-statement.org/consort-statement/overview0/>

Annexe 1 : Traduction française des lignes directrices CONSORT d'après Gedda, 2015

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle STROBE.

Item N°Recommandation		
Titre et résumé	1	(a) Indiquer dans le titre ou dans le résumé le type d'étude réalisée en termes couramment utilisés (b) Fournir dans le résumé une information synthétique et objective sur ce qui a été fait et ce qui a été trouvé
Introduction		
Contexte/justification	2	Expliquer le contexte scientifique et la légitimité de l'étude en question
Objectifs	3	Citer les objectifs spécifiques, y compris toutes les hypothèses <i>a priori</i>
Méthodes		
Conception de l'étude	4	Présenter les éléments clés de la conception de l'étude en tout début de document
Contexte	5	Décrire le contexte, les lieux et les dates pertinentes, y compris les périodes de recrutement, d'exposition, de suivi et de recueil de données
Population	6	(a) <i>Étude de cohorte</i> – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes de sélection des sujets. Décrire les méthodes de suivi <i>Étude cas-témoin</i> – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes pour identifier les cas et sélectionner les témoins. Justifier le choix des cas et des témoins <i>Étude transversale</i> – Indiquer les critères d'éligibilité et les sources et méthodes de sélection des participants (b) <i>Étude de cohorte</i> – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de sujets exposés et non exposés <i>Étude cas-témoin</i> – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de témoins par cas
Variables	7	Définir clairement tous les critères de résultats, les expositions, les facteurs de prédiction, les facteurs de confusion potentiels, et les facteurs d'influence. Indiquer les critères diagnostiques, le cas échéant
Sources de données/mesures	8*	Pour chaque variable d'intérêt, indiquer les sources de données et les détails des méthodes d'évaluation (mesures). Décrire la comparabilité des méthodes d'évaluation s'il y a plus d'un groupe
Biais	9	Décrire toutes les mesures prises pour éviter les sources potentielles de biais
Taille de l'étude	10	Expliquer comment a été déterminé le nombre de sujets à inclure
Variables quantitatives	11	Expliquer comment les variables quantitatives ont été traitées dans les analyses. Le cas échéant, décrire quels regroupements ont été effectués et pourquoi
Analyses statistiques	12	(a) Décrire toutes les analyses statistiques, y compris celles utilisées pour contrôler les facteurs de confusion (b) Décrire toutes les méthodes utilisées pour examiner les sous-groupes et les interactions (c) Expliquer comment les données manquantes ont été traitées (d) <i>Étude de cohorte</i> – Le cas échéant, expliquer comment les perdus de vue ont été traités <i>Étude cas-témoin</i> – Le cas échéant, expliquer comment l'appariement des cas et des témoins a été réalisé <i>Étude transversale</i> – Le cas échéant, décrire les méthodes d'analyse qui tiennent compte de la stratégie d'échantillonnage (e) Décrire toutes les analyses de sensibilité
Résultats		
Population	13*	(a) Rapporter le nombre d'individus à chaque étape de l'étude – par exemple : potentiellement éligibles, examinés pour l'éligibilité, confirmés éligibles, inclus dans l'étude, complètement suivis, et analysés (b) Indiquer les raisons de non-participation à chaque étape (c) Envisager l'utilisation d'un diagramme de flux
Données descriptives	14*	(a) Indiquer les caractéristiques de la population étudiée (par exemple : démographiques, cliniques, sociales) et les informations sur les expositions et les facteurs de confusion potentiels (b) Indiquer le nombre de sujets inclus avec des données manquantes pour chaque variable d'intérêt (c) <i>Étude de cohorte</i> – Résumer la période de suivi (par exemple : nombre moyen et total)

Traduction de dix lignes directrices pour les articles de recherche

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle STROBE (suite).

	Item N°	Recommandation
Données obtenues	15*	<i>Étude de cohorte</i> – Rapporter le nombre d'événements survenus ou les indicateurs mesurés au cours du temps <i>Étude cas-témoin</i> – Reporter le nombre de sujets pour chaque catégorie d'exposition, ou les indicateurs du niveau d'exposition mesurés <i>Étude transversale</i> – Reporter le nombre d'événements survenus ou les indicateurs mesurés
Principaux résultats	16	(a) Indiquer les estimations non ajustées et, le cas échéant, les estimations après ajustement sur les facteurs de confusion avec leur précision (par exemple : intervalle de confiance de 95 %). Expliciter quels facteurs de confusion ont été pris en compte et pourquoi ils ont été inclus (b) Indiquer les valeurs bornes des intervalles lorsque les variables continues ont été catégorisées (c) Selon les situations, traduire les estimations de risque relatif en risque absolu sur une période de temps (cliniquement) interprétable
Autres analyses	17	Mentionner les autres analyses réalisées—par exemple : analyses de sous-groupes, recherche d'interactions, et analyses de sensibilité
Discussion		
Résultats clés	18	Résumer les principaux résultats en se référant aux objectifs de l'étude
Limitations	19	Discuter les limites de l'étude, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécisions. Discuter du sens et de l'importance de tout biais potentiel
Interprétation	20	Donner une interprétation générale prudente des résultats compte tenu des objectifs, des limites de l'étude, de la multiplicité des analyses, des résultats d'études similaires, et de tout autre élément pertinent
« Généralisabilité »	21	Discuter la « généralisabilité » (validité externe) des résultats de l'étude
Autre information		
Financement	22	Indiquer la source de financement et le rôle des financeurs pour l'étude rapportée, le cas échéant, pour l'étude originale sur laquelle s'appuie l'article présenté

*Indiquer l'information séparément pour les cas et les témoins dans les études cas-témoins et, le cas échéant, pour les groupes exposés et non-exposés dans les études de cohorte et les études transversales.

Remarque : Un article d'élaboration et d'explication traite chaque item de la liste de contrôle et indique le cadre méthodologique de référence accompagné d'exemples publiés dont la rédaction est claire. La liste de contrôle STROBE s'utilise mieux à l'aide de cet article (disponible gratuitement sur les sites Web de PLoS Medicine - <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine - <http://www.annals.org/>, et Epidemiology - <http://www.epidem.com/>).

Annexe 2 : Traduction française de la liste de contrôle STROBE, d'après Gedda, 2015b

Biais de sélection	Allocation	-La population de l'étude a-t-elle été bien définie ? -Quels sont les critères d'inclusion et d'exclusion ? -Ces critères sont-ils bien définis ?
	Échantillonnage	-La population étudiée représente-t-elle la population pour laquelle on souhaitera généraliser les résultats ?
	Recrutement	-Lors d'une étude cas-témoin, l'échantillon des individus sélectionnés comme cas ne correspond-il pas à une population trop particulière ?
	Détection	-Lors d'une étude cas-témoin, n'est-il pas facile de sélectionner des cas parce qu'ils auraient d'autres motifs de consultation que la maladie étudiée ?
	Prévalence	-Dans les études cas-témoin et les études transversales, la létalité de la maladie (survie sélective) peut-elle influencer les résultats ? -Les auteurs tiennent-ils compte des animaux déjà atteints avant le début de la période d'observation ?
Biais de mesure	Classification	-Les définitions de la maladie, des cas et des facteurs étudiés sont-elles claires et précises ? -Les techniques de mesures des résultats sont-elles claires et précises ? -Les mesures sont-elles aussi objectives que possible ? -L'étude est-elle réalisée le plus en aveugle possible ? -Le suivi est-il identique pour tous les sujets ? -Les conditions de réalisation restent-elles les mêmes ?
	Mémorisation	-Les propriétaires interrogés ont-ils plus de chance de se souvenir si leur animal fait partie du groupe des animaux malades (cas) que des animaux sains (contrôles) ?
	Enquêteur ou de subjectivité	-L'examineur pourrait-il être suffisamment informé de l'étude qu'il aurait tendance à rechercher des informations avec plus d'intérêt dans le sens de favoriser l'hypothèse qu'il privilégie ?
	Protopathique	-La maladie pourrait-elle avoir modifié différents facteurs (comportements) de façon imperceptible et qui, bien que semblant en être la cause, n'en sont que la conséquence ?
Biais de mesure	Suivi	-L'auteur tient-il compte des animaux qui sont perdus de vue au cours de l'étude ?

		-Comment utilise-t-il leurs données ?
	Désirabilité sociale	-Les propriétaires interrogés pourraient-ils avoir tendance à modifier leurs propos par désir de plaire ?
Biais de confusion	-L'auteur a-t-il envisagé les facteurs de confusion possible ? -Quels sont les facteurs de confusion possibles ? -L'auteur a-t-il envisagé les effets modificateurs ? -L'auteur a-t-il établi une liste de variables pouvant interagir et induire soit une modification d'effet, soit une confusion ?	
Biais lié au contexte socio-économique de la recherche ?	-L'auteur a-t-il envisagé et déclaré des conflits d'intérêt ? -Quelle est l'influence que l'éditeur, les bases de données consultées et la langue utilisée pourraient avoir sur la publication ?	
Des stratégies adéquates ont-elles été prises pour éviter les biais ?	Au niveau des méthodes	-Appariement (pour chaque sujet contrôle, un sujet cas similaire est choisi) ? -Stratification (afin d'assurer une similarité entre les individus qui sont comparés, ils sont divisés en strates de critères identiques) ? -Aveuglement (les sujets et les expérimentateurs sont informés de façon minimale sur l'étude menée) ? -Restriction (des critères sévères d'inclusion et d'exclusion sont établis) ?
	Au niveau de l'analyse	-Stratification (l'analyse procède par strates différentes) ? -Analyse multivariée (les statistiques permettent d'étudier l'influence des différentes variables qui pourraient interagir et induire une confusion ou une modification d'effet) ? -Ajustement (lors de l'analyse, on donne un poids différent aux sous-catégories) ?

Annexe 3 : Tableau des questions à se poser pour identifier les biais et vérifier si les mesures adéquates ont été mises en œuvre pour les gérer, d'après Vandeweerd, 2009

NOMBRE DE VARIABLES DÉPENDANTES	TYPE DE VARIABLE DÉPENDANT	NOMBRE DE VARIABLE(S) INDÉPENDANTE	TYPE DE VARIABLE INDÉPENDANT	NOMBRE DE CATÉGORIES S'IL S'AGIT D'UNE VARIABLE INDÉPENDANTE CATÉGORIELLE	S'IL S'AGIT D'UNE VARIABLE INDÉPENDANTE CATÉGORIELLE, S'AGIT-IL DES MÊMES PARTICIPANTS OU DE PARTICIPANTS DIFFÉRENTS DANS CHAQUE CATÉGORIE	LES DONNÉES REMPLISSENT-ELLES LES ASSOMPTIONS POUR TESTS PARAMÉTRIQUES	TYPES DE TESTS À UTILISER (en anglais)
1	Continue	1	Catégorielle	2	Différents	Oui	Independent t-test or Point-Biserial Correlation
						Non	Mann-Whitney Test
					Les mêmes	Oui	Dependant t-test
						Non	Wilcoxon Matched-Pairs Test
				Plus de 2	Différents	Oui	One Way Independent Anova
						Non	Kruswall-Wallis Test
					Les mêmes	Oui	One Way Reeted Measures ANOVA
						Non	Friedman's ANOVA
			Continue			Oui	Pearson Correlation or Regression
						Non	Spearman Correlation or Kendall's Tau
		2 ou plus	Catégorielle		Différents	Oui	Independent Factorial ANOVA / Multiple Regression
					Les mêmes	Oui	Factorial Repeated
							Measures ANOVA
					Mixte	Oui	Factorial Mixed ANOVA
			Continue			Oui	Multiple Regression
			Mixte			Oui	Multiple Regression/ANCOVA
	Catégorielle	1	Catégorielle		Différents		Pearson Chi-Square or Likelihood Ration
			Continue				Logistic Regression or Biserial: Point-Biserial Correlation
		2 ou plus	Catégorielle		Différents		Logistic Analysis
			Continue				Logistic regression
			Mixte		Différents		Logistic regression
2 ou plus	Continue	1	Catégorielle			Oui	MANOVA
		2 ou plus	Catégorielle			Oui	Factorial MANOVA
			Mixte			Oui	MANCOVA

Annexe 4 : Tests statistiques communément utilisés en recherche en fonction du type de variable rencontré, d'après Vandeweerd, 2009 modifié par Mahaut Ben Abel--Caplain

Titre :	
---------	--

1	☐ <i>meta-analyse</i> ☐ <i>systematic review</i> ☐ <i>experimental</i> ☐ <i>observational</i> ☐ <i>case report</i>
2	☐ <i>retrospective</i> ☐ <i>prospective</i> ☐ <i>cross-sectional</i>
3	☐ <i>comparative study</i> ☐ ou non
4	☐ <i>randomization</i> ☐ ou non
5	☐ <i>double blind</i> ☐ <i>single blind</i> ☐ <i>no blind</i>
6	☐ <i>multicenter</i> ☐ ou non

Population = population cible : à quelle population s'adresse l'intervention évaluée ?	
Intervention : quelle intervention souhaite-t-on évaluer ?	
Comparaison : à quoi compare-t-on cette intervention (groupe témoin, placebo, ...) ?	
<i>Outcome</i> : critères de jugement = variable sur laquelle on va juger de l'effet de l'intervention : quel est l' <i>outcome</i> ou critère de jugement principal de l'étude ?	

Annexe 5 : Fiche analytique des articles

Traduction de dix lignes directrices pour des articles de recherche

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009.

Section/sujet	N°	Critères de contrôle	Page N°
TITRE			
Titre	1	Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse, ou les deux.	
RÉSUMÉ			
Résumé structuré	2	Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte ; objectifs ; sources des données ; critères d'éligibilité des études, populations, et interventions ; évaluation des études et méthodes de synthèse ; résultats ; limites ; conclusions et impacts des principaux résultats ; numéro d'enregistrement de la revue systématique.	
INTRODUCTION			
Contexte	3	Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances.	
Objectifs	4	Déclarer explicitement les questions traitées en se référant aux participants, interventions, comparaisons, résultats, et à la conception de l'étude (PICOS [®]).	
MÉTHODE			
Protocole et enregistrement	5	Indiquer si un protocole de revue de la littérature existe, s'il peut être consulté et où (par exemple, l'adresse web), et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement.	
Critères d'éligibilité	6	Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple, PICOS, durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple, années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité, et justifier ce choix.	
Sources d'information	7	Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.	
Recherche	8	Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.	
Sélection des études	9	Indiquer le processus de sélection des études (c.-à-d. : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).	
Extraction des données	10	Décrire la méthode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires pré-établis, librement, en double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs.	
Données	11	Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : PICOS, sources de financement) et les suppositions et simplifications réalisées.	
Risque de biais inhérent à chacune des études	12	Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat), et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.	
Quantification des résultats	13	Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : <i>risk ratio</i> , différence entre les moyennes).	
Synthèse des résultats	14	Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectué, y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple : I^2) pour chaque méta-analyse.	
Risque de biais transversal aux études	15	Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études).	
Analyses complémentaires	16	Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression), si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues <i>a priori</i> .	

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009 (suite).

Section/sujet	N°	Critères de contrôle	Page N°
RÉSULTATS			
Sélection des études	17	Indiquer le nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, de préférence sous forme d'un diagramme de flux.	
Caractéristiques des études sélectionnées	18	Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites (par exemple : taille de l'étude, PICOS, période de suivi) et fournir les références.	
Risque de biais relatif aux études	19	Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude et, si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats (voir item 12).	
Résultats de chaque étude	20	Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs), présenter, pour chaque étude : (a) une brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention ; (b) les ampleurs d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un graphique en forêt (<i>forest plot</i>).	
Synthèse des résultats	21	Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.	
Risque de biais transversal aux études	22	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15).	
Analyse complémentaire	23	Le cas échéant, donner les résultats des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression [voir item 16]).	
DISCUSSION			
Synthèse des niveaux de preuve	24	Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence selon les publics concernés (par exemple : établissements ou professionnels de santé, usagers et décideurs).	
Limites	25	Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue (par exemple : récupération incomplète de travaux identifiés, biais de notification).	
Conclusions	26	Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies, et les impacts pour de futures études.	
FINANCEMENT			
Financement	27	Indiquer les sources de financement de la revue systématique et toute autre forme d'aide (par exemple : fourniture de données) ; rôle des financeurs pour la revue systématique.	

^aNote du traducteur : *Patient, problem or population, Intervention, Comparison, control or comparator, Outcomes, Study design*

Annexe 6 : Traduction française de la liste de contrôle PRISMA, d'après Gedda, 2015b

ANALYSE DES PREUVES DE L'INTERET CLINIQUE DE L'UTILISATION ET L'INDICATION THERAPEUTIQUE DU CANNABIDIOL CHEZ LE CHIEN

Auteur

BEN ABEL – CAPLAIN Mahaut

Résumé

Cette thèse évalue, selon les principes de la médecine vétérinaire fondée sur les preuves (EBVM), l'intérêt clinique et les indications thérapeutiques du cannabidiol (CBD) chez le chien. Le CBD, principal phytocannabinoïde issu du *Cannabis sativa L.*, semble présenter des propriétés antalgiques, anti-inflammatoires, anti convulsivante et anxiolytiques. Les mécanismes d'action du CBD reposent sur la modulation du système endocannabinoïde, des récepteurs sérotoninergiques et vanilloïdes lui conférant un large spectre pharmacologique.

L'analyse des études disponibles montre une efficacité potentielle dans la gestion multimodale de l'épilepsie idiopathique canine, de la douleur arthrosique, et des troubles anxieux, bien que les données demeurent incomplètes et hétérogènes. Toutefois, l'absence de standardisation des formulations, la variabilité de biodisponibilité et le manque d'essais cliniques robustes empêchent toute recommandation thérapeutique ferme. Aucun médicament vétérinaire à base de CBD n'a actuellement d'autorisation de mise sur le marché en France. Cette thèse conclut à la nécessité d'études complémentaires contrôlées pour définir des protocoles sûrs et efficaces, et propose des recommandations provisoires pour une utilisation raisonnée, éthique et scientifiquement encadrée du CBD en pratique vétérinaire.

Mots-clés

Cannabidiol, Chien, Médecine basée sur les preuves, Arthrose, Douleur, Anxiété, Épilepsie

Jury

Président du jury : **Pr CADORE Jean-Luc**

Directeur de thèse : **Pr BERNY Philippe**

1er assesseur :

2ème assesseur : **Pr STORCK Fanny**