

Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 18 novembre 2022

Par Julie PAPAICONOMOU

Née le 24 mars 1993 à Limoges

Quelle est la place du Cannabidiol (CBD) dans la prise en charge de la douleur chez l'homme ? Revue systématique de la littérature d'études contrôlées randomisées.

Thèse dirigée par le Docteur Coralie BUREAU-YNIESTA

Examineurs :

M. le Professeur Laurent MAGY, Président

M. le Professeur Stéphane MOREAU, Juge

M. le Professeur Gaëtan HOUDARD, Juge

M. le Docteur Gilles PETIT, Invité



Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 novembre 2022

Par Julie PAPAICONOMOU

Née le 24 mars 1993

Quelle est la place du Cannabidiol (CBD) dans la prise en charge de la douleur chez l'homme ? Revue systématique de la littérature d'études contrôlées randomisées.

Thèse dirigée par le Docteur Coralie BUREAU-YNIESTA

Examineurs :

M. le Professeur Laurent MAGY, Président

M. le Professeur Stéphane MOREAU, Juge

M. le Professeur Gaëtan HOUDARD, Juge

M. le Docteur Gilles PETIT, Invité



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Madame le Professeur **Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE

MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE

VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

Assistants Hospitaliers Universitaires

APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARGOULON Nicolas	PNEUMOLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
AVRAM Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERRAHAL Insaf	NEPHROLOGIE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE
BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE

BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CAUDRON Sébastien	RADIOLOGIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESCLEE de MAREDSOUS Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
DOUSSET Benjamin	CARDIOLOGIE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FIKANI Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
GUILLAIN Lucie	RHUMATOLOGIE
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAUVRAY Thomas	PEDIATRIE
LEMNOS Leslie	NEUROCHIRURGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE

PIRAS Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SANCHEZ Florence	CARDIOLOGIE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
SERY Arnaud	ORL
TARDIEU Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
HERAULT Kévin
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE

**À mes grands-parents (Papi, Mamoune, Mamie et Papi Georges),
À Michel,**

*« Le succès n'est pas final,
l'échec n'est pas fatal :
c'est le courage de continuer qui compte »*

Winston Churchill

Remerciements

À Monsieur le Professeur Laurent MAGY, Professeur des Universités de Neurologie, Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous nous faites de présider ce jury,

Pour l'ensemble de vos enseignements Universitaires et votre implication en Neurologie,

En espérant que notre travail sera à la hauteur de vos connaissances,

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance la plus sincère ainsi que de notre profond respect.

À Monsieur le Professeur Stéphane MOREAU, Professeur associé des Universités d'Epidémiologie Clinique, Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous nous faites de siéger dans ce jury,

Pour la confiance et l'intérêt que vous avez portés à notre travail,

Pour votre implication dans la formation de Soins Palliatifs dont je pourrai bénéficier grâce à vous,

Veillez trouver ici l'expression de notre respect et de nos sincères remerciements.

À Monsieur le Professeur Gaëtan HOUDARD, Professeur associé des Universités de Médecine Générale, Médecin Généraliste

Pour l'honneur que vous nous faites de siéger dans ce jury,

Pour l'ensemble de vos enseignements et la justesse de vos connaissances dont j'ai pu bénéficier tout au long de ma formation,

Veillez trouver ici nos très sincères remerciements.

À Madame le Docteur Coralie BUREAU-YNIESTA, Médecin Généraliste

Pour l'honneur que tu m'as fait d'accepter la direction de ma thèse,

Pour la patience, la bienveillance dont tu as fait part à mon égard,

Merci pour l'ensemble de ce projet que je n'aurais su mener à bien sans ton aide.

À Monsieur le Docteur Gilles PETIT, Médecin Généraliste

Pour l'honneur que tu me fais de siéger dans ce jury,

Tu m'as aidée à progresser et à évoluer tout au long de mon internat,

Merci pour le partage de ton savoir et de ta gentillesse,

Je ne pouvais pas rêver d'un meilleur tuteur pour mon DES de Médecine Générale.

Au service de Médecine A de l'Hôpital de Saint-Junien

Merci pour votre accueil inoubliable, vous m'avez reçue pour mes premiers pas après l'externat,

Merci à l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale pour votre accueil chaleureux,

Merci au Dr THUILLIER et au Dr MEYNARD pour votre accompagnement, votre bienveillance et votre gentillesse au cours de mon passage dans le service.

Au service d'Urgences de l'Hôpital de Tulle

Merci pour l'accueil dans le service des Urgences et pour votre soutien durant cette période difficile en début de crise sanitaire,

Merci pour vos enseignements et la formation pratique que vous m'avez apportée au début de mon internat.

Au service de Médecine Interne, Rhumatologie, Maladies Infectieuses et Tropicales de l'Hôpital de Brive-la-Gaillarde

Merci à toute l'équipe pour la formation et l'excellent semestre que j'ai passé parmi vous,

Merci au Dr DA SILVA pour ta gentillesse, ta bienveillance et toutes les connaissances que tu as pu m'apporter,

Merci également à l'ensemble de l'équipe pour les enseignements et la rigueur que vous m'avez transmis.

Au service des Urgences de l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant de Limoges

Merci pour votre accueil et votre implication pour la prise en charge des enfants,

Vous m'avez permis d'aborder avec plus de confiance et de facilité les soins avec les enfants quel que soit leur âge,

Merci à l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale pour votre bienveillance.

Au service de Gynécologie-Obstétrique de l'Hôpital de Saint-Junien

Merci pour ce semestre passé à Saint-Junien pendant lequel j'ai pu me familiariser et aborder avec plus de facilité la gynécologie,

Merci au Dr EYRAUD pour le partage de tes connaissances, pour ta patience et ta justesse dans la prise en charge des patientes.

Au Docteur René NICOLAS

Merci de m'avoir fait découvrir ce qu'est la passion pour la médecine générale et de m'avoir donné envie de faire cette spécialité, je te remercie également pour ta gentillesse et ton accueil.

Aux Docteurs PERCEVAL et SIMONNET

Merci de m'avoir fait découvrir la médecine générale au cours de ma première année d'internat et de m'avoir aidée à gagner en autonomie.

Merci pour vos enseignements et votre accompagnement durant cette période.

Aux Docteurs DE STAUTE, BAUDOT et FONTARENSKY

Merci à vous trois pour votre accueil, votre soutien et votre aide au cours de ce dernier semestre de Médecine Générale,

Vous m'avez aidée à devenir autonome et à renforcer la confiance dans ma pratique médicale,

Vous êtes très inspirants et je n'oublierai pas ce dernier stage qui a forgé ma pratique actuelle et future en Médecine Générale.

À Florent

Merci pour ta présence, ton soutien et ton amour que tu me donnes tous les jours,
Merci de m'avoir fait découvrir le bonheur, tu m'aides à m'épanouir à chaque instant
que nous partageons ensemble,
Tout est possible à tes côtés et j'ai hâte que nous réalisons nos projets et nos rêves,
Je nous souhaite d'être heureux ensemble le plus longtemps possible.

À mes parents

Merci pour votre amour, votre soutien indéfectible derrière ce projet et dans ma vie,
Je suis fière d'être la personne que je suis aujourd'hui grâce à vous,
Je suis fière de tout ce que vous m'avez appris, j'espère pouvoir garder ces principes,
ces valeurs et les transmettre avec autant de justesse à l'avenir.

À Paul

Mon grand frère,
Merci pour tous tes conseils, ta gentillesse, ton accompagnement tout au long de mes
études,
Tu as ouvert la voie et su me guider à chaque étape de mon parcours,
Merci pour tes connaissances, ton expérience et ta bienveillance envers les patients et
les équipes que tu as partagées avec moi,
Tu es très inspirant et resteras un modèle pour moi.

À Annie

Merci Tata pour ce que tu m'as enseigné depuis mon enfance,
Merci pour ton soutien, ta gentillesse et l'amour que tu m'as transmis,
Merci d'avoir été présente pour tous les enfants, les petits-enfants et les
arrière-petits-enfants,
Je suis fière de te présenter ce travail.

À ma famille

Merci aux oncles, aux tantes, aux cousins, aux petits cousins d'être présents dans les
bons comme dans les mauvais moments,
Je suis heureuse et fière de vous présenter mon travail.

À Anne

Merci d'avoir toujours été présente depuis tant d'années,

Merci pour ton soutien, ton amour et le courage que tu m'as apporté et merci de m'avoir aidée à me relever à chaque obstacle,

Je n'oublierai jamais tout ce qu'on a traversé ensemble depuis qu'on se connaît, c'est juste improbable et incroyable !!!

Je suis très fière qu'on en soit arrivées là et je te souhaite beaucoup de bonheur pour la suite.

À Manon et Claudine

Merci à vous deux d'avoir été présentes depuis le début de l'internat, on a passé de bons moments à Tulle malgré tous les rebondissements !

Je vous souhaite une excellente continuation à toutes les deux et je n'oublierai jamais le « Girl power !!! »

À Laure

Merci d'être présente depuis toutes ces années,

Tu as été un soutien de la première heure et ton amitié indéfectible m'a toujours été très précieuse,

Je vous souhaite beaucoup de bonheur avec Pierre-Yves et Noémie.

À Morgane, Camille, Simon, Lucie, Jessica, Gaëlle, Arnaud...

Merci à tous les moments qu'on a partagés ensemble dans les différents services, stages et en dehors,

J'ai passé des moments inoubliables à vos côtés, je souhaite un très bel avenir à chacun d'entre vous et j'ai hâte que nos chemins se croisent à nouveau.

Aux P'tits Culs Ivres

Merci à tous les membres du groupe pour toutes ces prestations que nous avons faites et toutes celles que nous allons faire ensemble !

Merci de m'avoir supportée et de m'avoir aidée à me changer les idées tout au long de l'année, j'en avais besoin !

À tous ceux que je n'ai pas cités

Professeurs, Docteurs, Internes, Externes, Infirmiers, Aides-soignants, Kinésithérapeutes...Merci à tous ceux dont j'ai croisé la route et qui m'ont aidée à améliorer ma pratique et à mieux prendre en charge mes patients.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

2-AG : 2-arachidonoylglycerol

5HT1A : 5-hydroxytryptamine1A

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BASE : Bielefeld academic search engine

BMJ : British medical journal

BPI : Brief pain inventory

CB : Cannabinoïdes

CB₁ : Récepteur cannabinoïde de type 1

CB₂ : Récepteur cannabinoïde de type 2

CBC : Cannabichromène

CBCA : Acide cannabichroménique

CBD : Cannabidiol

CBDA : Acide cannabidiolique

CBE : Cannabielsoin

CBG : Cannabigérol

CBGA : Acide cannabigérolique

CBL : Cannabicyclol

CBN : Cannabinol

CBND : Cannabinodiol

CBT : Cannabitriol

CDAI : Crohn disease activity index

CGRP : Calcitonin gene-related peptide

CISMeF : Catalogue et index des sites médicaux de langue française

CJUE : Cour de justice de l'union européenne

CRM : THC : CBD rescue medication

CSI : Central sensitization inventory

D2 : Récepteur dopaminergique de type 2

Δ6-CBD : Delta-6-cannabidiol

Δ8-THC : Delta-8-tétrahydrocannabinol
Δ9-THC : Delta-9-tétrahydrocannabinol
DN4 : Questionnaire douleurs neuropathiques en 4 questions
DOAJ : Directory of open access journals
DOMS : Delayed-onset muscle soreness
ECC : Eccentric exercise
EIMD : Exercise-induced muscle damage
EMG : Electromyogramme
EN : Echelle numérique
EVA : Echelle visuelle analogique
FAAH : Fatty acid amine hydrolase
GABA : Acide gamma-amino-butérique
HAL : Hyper articles en ligne
IASP : International association for the study of pain
ISTEX : Information scientifique et technique d'excellence
JA : Joint Angles
LISSa : Littérature scientifique en santé
MAGL : Monoacylglycerol lipase
MAP : Mitogen activated protein
MPQ : Mc Gill pain questionnaire
MVIC : Maximum voluntary isometric contraction
NEJM : New England journal of medicine
NGF : Nerve growth factor
NPS : Neuropathic pain scale
NPSI : Neuropathic pain scale inventory
NRS : Numeric rating scale
NSS : Numerical symptom scale
NO: Nitric Oxide
NoRM : No rescue medication
OH : Hydroxyle
OIH : Opioids induced hyperalgesia
ONU : Organisation des Nations Unies
PKA : Protéine kinase A
PICOS : Population intervention comparison outcome study

PLOS one : Public library of science one

PRISMA : Preferred reporting Items for systematic reviews and meta-analyses

PT : Peak torque

QDSA : Questionnaire de la douleur de Saint-Antoine

QST : Quantitative sensory testing

RPE : Rating of perceived exertion

SADAM : Syndrome algo-dysfonctionnel de l'appareil manducateur

SUDOC : Système universitaire de documentation

THC : Tetrahydrocannabinol

TKA : Total knee arthroplasty

TMD : Temporomandibular disorders

TNF α : Tumor necrosis factor α

Trk A : Tyrosin kinase receptor A

TRP : Transient receptor potential

TRPV1 : Transient receptor potential vanilloid type 1

VAS : Visual Analogic Scale

VR1 : Vanilloid receptor 1

Table des matières

Introduction	27
I. Généralités	29
I.1. Le cannabidiol (CBD)	29
I.1.1. Histoire et découverte (3–5)	29
I.1.2. Structure chimique du cannabidiol et des cannabinoïdes (8,9)	30
I.1.3. Pharmacologie du système endocannabinoïde	32
I.1.4. Législation en France et dans le monde (16)	34
I.1.5. Les produits uniquement à base de CBD	35
I.2. La douleur	38
I.2.1. Histoire et définition de la douleur (30,31)	38
I.2.2. Les différentes voies de la douleur (35–39)	39
I.2.3. Mécanisme physiologique de la douleur (37,42)	43
I.2.4. Classification de la douleur (37,43)	45
I.2.5. Evaluation de la douleur (46–48)	47
I.3. Le CBD dans la douleur	49
I.3.1. Mécanisme d'action in vitro (8)	49
I.3.2. Mécanisme d'action chez l'animal (54)	51
I.3.3. Utilisation chez l'homme (59)	51
II. Matériels et méthodes	53
II.1. Objectif	53
II.2. Critères de sélection	53
II.3. Stratégie de recherche	54
II.4. Sélection des études	55
II.5. Extraction des données	56
II.6. Analyse des résultats	56
III. Résultats	57
III.1. Sélection des références	57
III.2. Détails des caractéristiques des études	58
III.2.1. A placebo-controlled investigation of the analgesic effects, abuse liability, safety and tolerability of a range of oral cannabidiol doses in healthy humans (71)	58
III.2.2. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms (74)	59
III.2.3. Effect of cannabidiol chewing gum on perceived pain and well-being of irritable bowel syndrome patients: a placebo-controlled crossover exploratory intervention study with symptom-driven dosing (75)	61
III.2.4. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: Result from 34 'N of 1' studies (72)	63
III.2.5. Low-dose cannabidiol is safe but not effective in the treatment for Crohn's disease, a randomized controlled trial (78)	66
III.2.6. Myorelaxant effect of transdermal cannabidiol application in patient with TMD: a randomized, double-blind trial (81)	67
III.2.7. Pain response to cannabidiol in induced acute nociceptive pain, allodynia, and hyperalgesia by using a model mimicking acute pain in healthy adults in a randomized trial (CANAB I) (73)	68

III.2.8. Pain response to cannabidiol in opioid-induced hyperalgesia, acute nociceptive pain, and allodynia using a model mimicking acute pain in healthy adults in a randomized trial (CANAB II) (82)	70
III.2.9. The CANBACK trial: a randomised, controlled clinical trial of oral cannabidiol for people presenting to the emergency department with acute low back pain (83)	71
III.2.10. The effects of cannabidiol oil on noninvasive measures of muscle damage in men (84).....	73
III.2.11. Topical Cannabidiol (CBD) after total knee arthroplasty does not decrease pain or opioid use: a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial (88) ...	75
IV. Discussion	78
IV.1. Matériels et méthodes	78
IV.2. Discussion des résultats principaux	79
IV.2.1. Les douleurs nociceptives	79
IV.2.2. Les douleurs neuropathiques	81
IV.2.3. Les douleurs nociplastiques	83
IV.2.4. Cas des douleurs chroniques et des douleurs aiguës	84
IV.3. Discussion des résultats secondaires	85
IV.3.1. Synthèse par pathologie et par forme pharmaceutique	85
IV.3.2. Les effets indésirables.....	87
IV.4. Place du CBD dans la prise en charge de la douleur en médecine générale	87
IV.4.1. Prise en charge de la douleur en médecine générale.....	87
IV.4.2. Place du CBD pour les patients et les médecins généralistes	88
IV.5. Bilan et perspectives.....	90
Conclusion	92
Références bibliographiques	94
Serment d'Hippocrate.....	108

Table des illustrations

Figure 1 : Structure chimique du THC et du CBD (9).....	31
Figure 2 : Cyclisation du CBD et ses principaux métabolites (9).....	31
Figure 3 : Principales voies de transduction du signal après action des endocannabinoïdes par les récepteurs CB ₁ , VR1 ou par action directe (13).....	33
Figure 4 : Action rétrograde du système endocannabinoïde au niveau synaptique (13)	34
Figure 5 : Différentes formes de CBD disponibles sur oasisverte.com (26)	37
Figure 6 : Différentes formes de CBD disponibles sur le site green-exchange.eu (27).....	37
Figure 7 : Les principaux récepteurs somesthésiques (40).....	40
Figure 8 : Fibres nociceptives et leurs vitesses de conduction (36)	40
Figure 9 : Synthèse de la voie lemniscale et extra-lemniscale (41).....	41
Figure 10 : Schéma du gate control (38)	42
Figure 11 : Schéma général des voies de la douleur (42).....	43
Figure 12 : Fibre afférente primaire, neuromodulateurs et canaux ioniques impliqués à différents niveaux des voies de la douleur (42).....	44
Figure 13 : Diagramme de flux de la sélection des études.....	57
Figure 14 : Prévalence des effets indésirables dans l'étude de William Notcutt et al.	65
Figure 15 : Douleur musculaire ressentie entre les groupes CBD et placebo dans l'étude de Kristen C. Cochrane-Snyman et al.	75

Table des tableaux

Tableau 1 : Comparaison des mécanismes et des composantes de la douleur aiguë et chronique	46
Tableau 2 : Données démographiques de l'étude de William Notcutt et al.....	64

Introduction

Le cannabidiol, ou CBD, est disponible en libre accès dans de nombreux magasins spécialisés qui se sont développés en France depuis 2018 (1,2).

Les propriétés pharmacologiques et notamment antalgiques du THC, explorées dès le XIX^{ème} siècle, ont initié le début de l'utilisation du cannabis médical. La structure moléculaire du CBD, proche du THC et issue du cannabis, a bénéficié d'un intérêt scientifique significatif puisqu'il ne possède pas d'activité psychoactive. L'ensemble de ses propriétés pharmacologiques n'est encore pas connu à ce jour et de nombreuses vertus lui sont attribuées : anxiolytiques, antalgiques, anti-inflammatoires, immunomodulatrices, relaxantes, anti-oxydantes, anti-épileptiques...

Le CBD seul ou en association avec le THC a donc été le sujet de nombreuses études in vitro et in vivo afin de découvrir les propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques potentielles. Ces études ont ouvert la voie à des recherches évaluant l'utilisation du CBD chez l'homme. Les bénéfices attendus par cette « nouvelle molécule » ont favorisé l'émergence de produits en vente libre uniquement à partir du CBD et ont entraîné un effet de mode parmi les personnes en quête d'alternatives thérapeutiques.

Nous nous sommes intéressés à ce sujet lorsque nous avons constaté une utilisation de CBD sous forme inhalée de plus en plus fréquente par des personnes d'appartenances sociales et d'âges très divers. Cet intérêt a été renforcé par des informations personnelles et professionnelles qui nous ont été relayées avec une mise en avant des propriétés antalgiques et des nombreuses formes disponibles en vente libre. De plus, la place de la douleur en médecine générale nous a incitée à nous intéresser à son utilisation dans le traitement de la douleur chez l'homme.

Le CBD couplé au THC (Sativex®) bénéficie depuis les années 2000 au Canada d'une autorisation d'utilisation dans le traitement des douleurs neuropathiques dans la sclérose en plaques et dans le traitement des douleurs liées à des cancers avancés. Le CBD seul bénéficie depuis 2018 d'une autorisation d'utilisation dans le traitement de certains types d'épilepsies aux Etats-Unis et, depuis 2020, en France, pour les mêmes indications.

Cependant, il n'existe à ce jour aucune autorisation ni recommandation française quant à l'utilisation du CBD dans le traitement de la douleur chez l'homme. Cela pose la question du point de vue et de l'orientation du médecin généraliste pour la prise en charge de la douleur de ses patients qui consomment ou souhaitent consommer du CBD.

Les études sur l'association du CBD en association avec le THC dans le traitement de la douleur sont nombreuses car influencées par le succès de la molécule de THC. La molécule de CBD seule ne bénéficie pas de cette notoriété et a peu été étudiée jusqu'à présent. Nous avons donc souhaité réaliser des recherches uniquement sur la molécule de CBD dans tous les types de douleurs (nociceptive, neuropathique et nociplastique) en excluant son association avec le THC et les autres pathologies pour lesquelles le CBD avait pu être évalué (anxiété, schizophrénie, épilepsie, troubles du sommeil, maladie de Parkinson...). Nous avons également souhaité privilégier le niveau de preuve de ces études et donc ne sélectionner que les essais cliniques contrôlés et randomisés.

L'objectif principal de cette revue de la littérature était de déterminer l'effet du CBD chez l'homme dans le traitement de la douleur au travers d'essais cliniques contrôlés randomisés contre placebo.

L'objectif secondaire était de parvenir à établir une information plus fiable des capacités pharmacologiques et thérapeutiques du CBD dans le traitement des différents types de douleur chez l'homme, à destination des médecins généralistes, mais également des patients en quête d'une alternative thérapeutique antalgique.

I. Généralités

I.1. Le cannabidiol (CBD)

I.1.1. Histoire et découverte (3–5)

La découverte du CBD est récente puisque la molécule a été mise en évidence au cours du XX^{ème} siècle, mais son histoire est indissociable de celle du cannabis médical dont il est extrait.

Le cannabis est une plante ancienne dont les propriétés pharmaceutiques sont connues depuis de nombreux siècles. Ses premiers usages thérapeutiques dans diverses pathologies (malaria, troubles mnésiques, goutte) ont été cités dans des documents médicaux chinois anciens datant de 2700 avant JC (3). Son utilisation semble mondiale car on décrit ses bienfaits anti-inflammatoires et antalgiques en Inde, en Egypte, en Grèce antique où Hérodote parle du « κάνναβης » (cannabis) au V^{ème} siècle avant JC ou encore dans l'Empire romain. Associés à ces bienfaits constatés, les effets psychoactifs ne sont pas écartés de l'usage du cannabis (6).

En 1753 Carl von Linné a décrit le cannabis dans son *Species Plantarum* sous le nom de *Cannabis sativa* (« chanvre cultivé ») qui deviendra le terme scientifique du cannabis (7).

L'utilisation du cannabis a connu un essor au XIX^{ème} siècle lorsque William Brooke O'Shaunessy commença à utiliser en 1834 des extraits de cannabis sur ses patients dans un but analgésique et sédatif (3). Le premier extrait de cannabis a été fabriqué et vendu comme analgésique par Peter Squire à Londres quelques années plus tard en 1842 (3).

A partir de la deuxième moitié de XIX^{ème} siècle, le cannabis à usage thérapeutique (ou cannabis médical) se développe aux Etats-Unis et en Europe par la création de formes galéniques en vue d'un usage thérapeutique, par son intégration à la pharmacopée et par l'organisation de conférences médicales.

Le cannabinoïde est le premier cannabinoïde dérivé du cannabis à avoir été découvert en 1896 par deux chimistes anglais, Spivey-Wood et Eastenfield. Ce n'est que 44 ans après, en 1940, qu'Alexander Todd (prix Nobel de chimie britannique) et Rogers Adams ont isolé le cannabidiol ou CBD. Sa structure moléculaire a été mise en évidence en 1963 par le chimiste israélien, Raphaël Mechoulam, qui isolera en 1964 le THC et le Δ-9 THC (6).

Le CBD a été éclipsé dès la découverte du THC par son absence d'effet psychoactif. Le THC a donc été l'élément principal des premières études scientifiques et ce n'est que dans les années 1970 que le CBD est étudié.

Depuis le XXI^{ème} siècle, les recherches augmentent drastiquement en même temps que la popularité du CBD gagne du terrain dans le monde entier.

La découverte du CBD, dont la proximité avec le THC ne peut être remise en question, a nécessité une étude plus approfondie de sa structure moléculaire afin de mieux comprendre ses propriétés pharmacologiques.

I.1.2. Structure chimique du cannabidiol et des cannabinoïdes (8,9)

L'étude de la structure du cannabidiol est indissociable de l'étude des autres phytocannabinoïdes qui, avec les terpènes, constituent la quasi-totalité du cannabis sativa.

Le cannabidiol a été découvert en 1963 par R. Mechoulam mais ce n'est qu'en 1967 qu'il définit complètement sa stéréochimie. Actuellement, 66 cannabinoïdes et 140 terpènes ont été identifiés dans la plante. Les cannabinoïdes ont été répartis en 10 classes distinctes :

- **La classe du Δ 9-tétrahydrocannabinol (Δ 9-THC)** : c'est la classe principale qui est majoritaire dans les variétés psychoactives. Le Δ 9-THC dérive de l'acide Δ 9-tétrahydrocannabinolique A ou B et posséderait des propriétés analgésiques, euphorisantes, anti-inflammatoires, antioxydantes et antiémétiques ;
- **La classe du Δ 8-tétrahydrocannabinol (Δ 8-THC)** : le Δ 8-THC est un métabolite du Δ 9-THC et possède une activité similaire, cependant, il serait 20 % moins actif ;
- **La classe du Cannabidiol (CBD)** : cette classe est majoritaire dans les variétés textiles et inverse certains effets pharmacologiques du THC. Il dérive de l'acide cannabidiolique (CBDA) et présenterait des propriétés analgésiques, anxiolytiques, antipsychotiques, anti-inflammatoires, antioxydantes et antispasmodiques ;
- **La classe du Cannabigérol (CBG)** : le CBG est le premier des phytocannabinoïdes qui est formé. Il dérive de l'acide cannabigérolique (CBGA) et posséderait des propriétés analgésiques, antifongiques, anti-inflammatoires et antibiotiques ;
- **La classe du Cannabichromène (CBC)** : le CBC dérive de l'acide cannabichroménique (CBCA) et présenterait des propriétés identiques à celles du CBG ;
- **La classe du cannabicyclol (CBL)** : le CBL est un métabolite du CBC et serait un métabolite peu actif ;
- **La classe du cannabielsoin (CBE)** : le CBE est un métabolite du CBD et représenterait un composé peu actif ;
- **La classe du cannabinoïde (CBN)** : le CBN est un métabolite oxydé du THC et présenterait des caractéristiques anti-inflammatoires, anti-convulsivantes, sédatives et antibiotiques ;
- **La classe du cannabiodiol (CBND)** : le CBND est un métabolite oxydé du CBD ;
- **La classe du cannabitriol (CBT)** : le CBT serait un composé peu actif constitué par une substitution OH additionnelle ;
- **La classe des autres composites** : cette classe est constituée de 11 phytocannabinoïdes peu actifs, composés de structures atypiques.

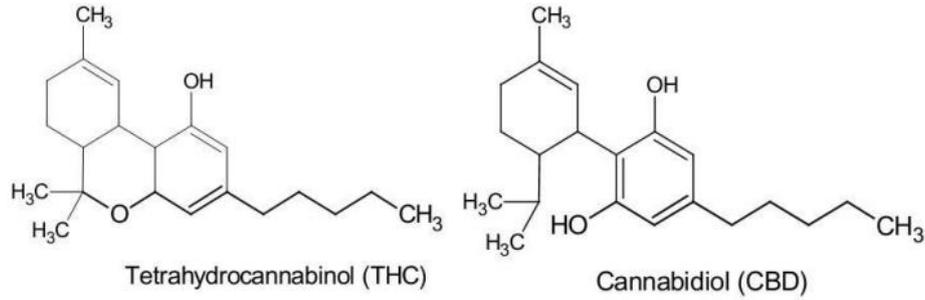


Figure 1 : Structure chimique du THC et du CBD (9)

Le CBD présenterait plusieurs métabolites de dégradation selon l'environnement dans lequel il se trouve (10) :

- Dans un environnement acide, une cyclisation au sein de la molécule de CBD permettrait sa transformation en Δ^9 -THC et en iso-THC. Les effets psychoactifs de l'iso-THC n'ont pas encore été étudiés à ce jour car ils sont éclipsés par la molécule de Δ^9 -THC ;
- L'environnement basique permettrait une transformation du CBD en Δ^6 -CBD qui aurait une activité similaire à celle du THC ;
- Une oxydation de la molécule de CBD et de CBDA peut engendrer des dérivés du CBD pouvant avoir leurs propres propriétés pharmacologiques. Cependant, ces molécules n'ont pas encore été étudiées ;
- Une photo-réaction de la molécule de CBD induirait sa transformation en Δ^9 -THC, en iso-THC et en cyclohexyle de CBD.

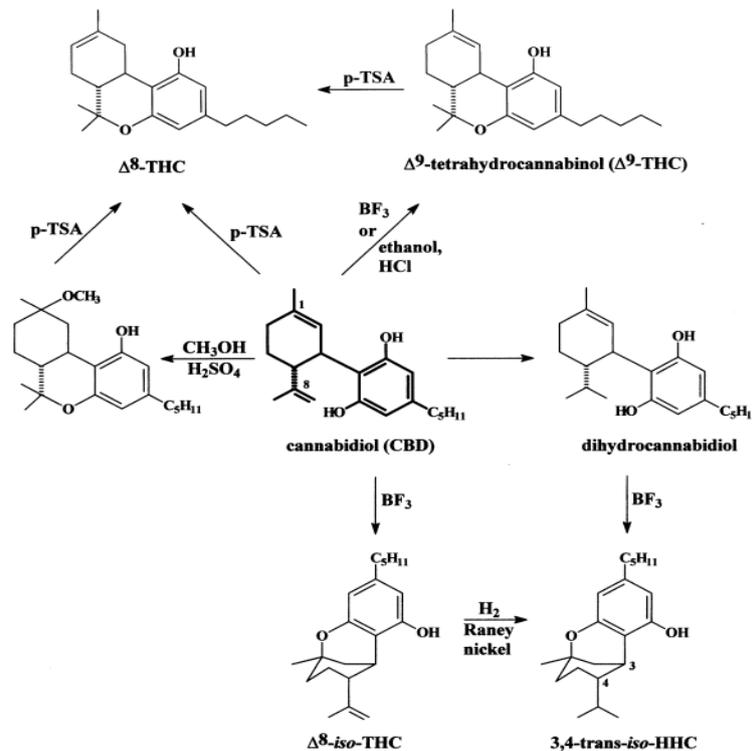


Figure 2 : Cyclisation du CBD et ses principaux métabolites (9)

L'ensemble des caractéristiques du CBD et ses potentiels métabolites permettent une meilleure compréhension de sa composition, de ses interactions et de son implication dans l'homéostasie du corps humain notamment par ses liens directs avec le système endocannabinoïde.

I.1.3. Pharmacologie du système endocannabinoïde

La découverte du système endocannabinoïde a logiquement suivi la découverte des molécules de THC et de CBD au cours des années 1990 et présente encore à ce jour des spécificités à découvrir (11). Cette découverte a marqué un tournant dans l'histoire du CBD.

La physiologie du système endocannabinoïde est constitué de trois éléments : les récepteurs cannabinoïdes, les endocannabinoïdes (ou ligands endogènes) et les enzymes métaboliques (12).

Les récepteurs cannabinoïdes (CB) du système endocannabinoïde sont les récepteurs **CB₁** et **CB₂** qui sont couplés à la protéine G et sur lesquels se fixent les cannabinoïdes endogènes et exogènes. Ces récepteurs sont proches par leur structure et semblent activer des voies de signalisation intracellulaire similaires.

Les récepteurs CB₁ ont une localisation préférentielle dans le système nerveux central (dans le système limbique, le cervelet, le cortex cérébral et les ganglions de la base) et sont peu présents au niveau périphérique. Ils sont retrouvés au niveau pré-synaptique et sont impliqués dans les effets psychoactifs du THC.

Les récepteurs CB₂ sont présents au niveau périphérique, principalement dans les cellules immunitaires (macrocytes, lymphocytes B et lymphocytes T) mais ont également des localisations splénique et amygdalienne (8). Ces récepteurs jouent un rôle dans la modulation et la gestion du système immunitaire et des réactions inflammatoires.

Après activation par la protéine G, les récepteurs CB (CB₁ et CB₂) inhibent **la voie de l'adénylate cyclase** qui induit une diminution de l'AMPc et une inactivation de la protéine PKA. Cette voie de signalisation intracellulaire est principalement activée au niveau du système nerveux central et c'est la première voie activée par les récepteurs CB.

Par la suite, l'inactivation de la protéine PKA entraîne une modification des canaux ioniques qui bloque la dépolarisation neuronale et donc la libération de neurotransmetteurs (8).

Les principaux neurotransmetteurs concernés sont le glutamate, le GABA, la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine et l'acétylcholine. Ils sont directement impliqués dans la neurotransmission de l'influx nerveux et interviennent dans les voies de la douleur.

La deuxième voie activée par les récepteurs CB est **la voie des MAP kinases**. Cette voie serait activée par la protéine G sans impliquer l'adénylate cyclase et serait majoritairement présente en périphérie. L'activation par la protéine G déclenche la cascade intracellulaire des MAP kinases qui entraînent l'expression de gènes impliqués notamment dans les processus d'apoptose, de survie cellulaire, de régulation de l'inflammation et de protection cellulaire (8).

Les endocannabinoïdes sont représentés par deux agonistes des récepteurs CB dérivés de l'acide arachidonique : le **2-arachidonoylglycérol** ou **2-AG** et l'**arachidonoyléthanolamide** ou **anandamide**.

Ces deux molécules, synthétisées dans les neurones du système nerveux central, ont un effet inhibiteur pré-synaptique. L'anandamide est un agoniste partiel des récepteurs CB avec une affinité supérieure pour CB₁ alors que le 2-AG ne présente pas de différence d'affinité.

Ces deux endocannabinoïdes auraient également d'autres interactions endogènes impliquées dans les voies de la douleur telles qu'avec le TRPV1, le CGRP, les récepteurs GABA et plusieurs canaux ioniques (sodique, calcique et potassique) (14).

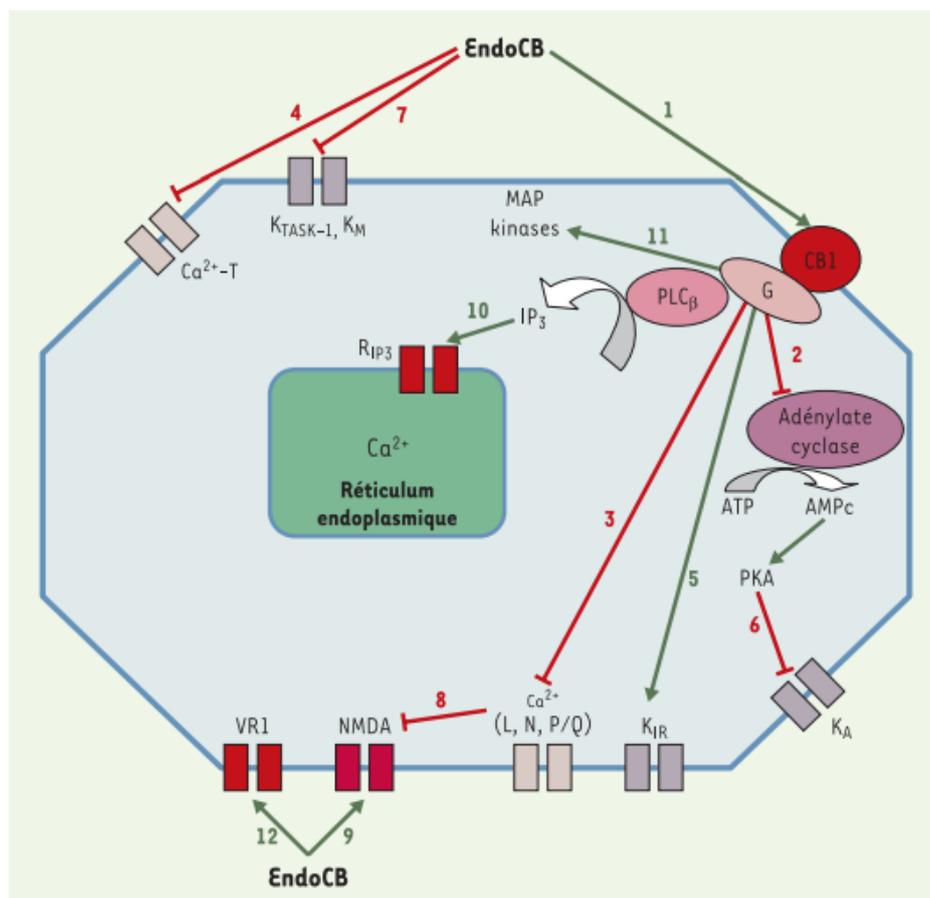


Figure 3 : Principales voies de transduction du signal après action des endocannabinoïdes par les récepteurs CB₁, VR1 ou par action directe (13)

Les enzymes métaboliques du système endocannabinoïde sont la **FAAH** (Fatty Acid Amine Hydrolase ou Hydrolase des Amines d'Acides Gras), qui dégrade habituellement l'anandamide et la **MAGL** (Monoacylglycerol Lipase), qui dégrade la 2-AG. Ces enzymes permettent une régulation du système en modulant la dégradation des endocannabinoïdes selon les besoins de l'organisme.

La caractéristique spécifique du système endocannabinoïde est son action rétrograde. En effet, la production des endocannabinoïdes est réalisée par les neurones postsynaptiques, puis ils sont libérés au niveau synaptique afin d'interagir avec les récepteurs CB₁ localisés au niveau pré-synaptique et diminuent la libération des neurotransmetteurs (6).

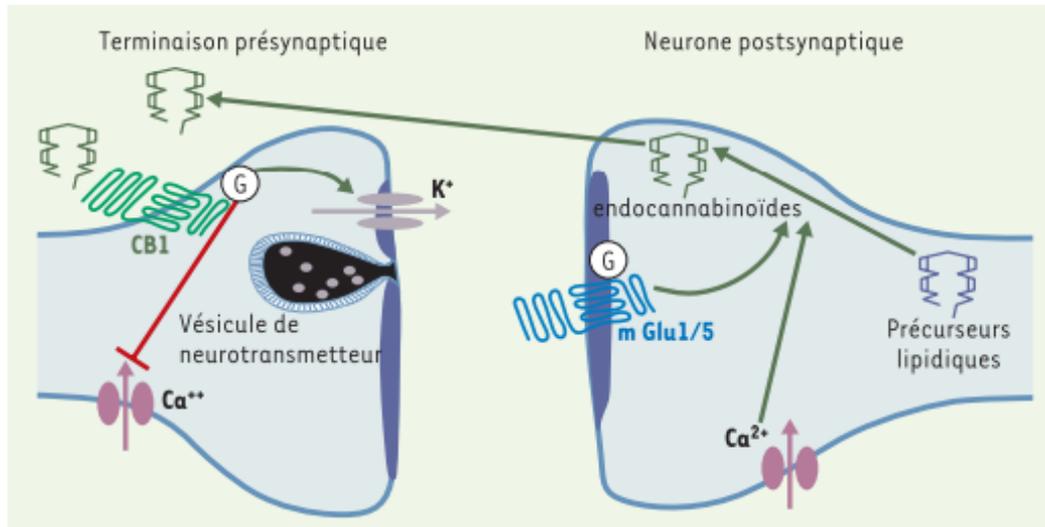


Figure 4 : Action rétrograde du système endocannabinoïde au niveau synaptique (13)

Le système endocannabinoïde possède de nombreuses fonctions dans l'organisme et participe à son homéostasie. Il joue un rôle dans la réduction de l'inflammation et des douleurs, dans la régulation du métabolisme (régulation de la faim, de la digestion, de la formation des adipocytes), du système immunitaire et dans le fonctionnement du système nerveux central (troubles du sommeil, concentration, stress). Ces nombreuses fonctions lui permettent d'intervenir dans plusieurs processus physiologiques et éviter l'apparition de troubles ou de pathologies (15).

La compréhension de la composition du CBD et du système endocannabinoïde avec lequel il interagit permet la mise en place d'évaluation de ses effets pharmacologiques et thérapeutiques. Ces études nécessitent une légalité administrative de l'usage du CBD qui est controversée par sa proximité avec le THC et par l'image illégale que le CBD peut renvoyer.

I.1.4. Législation en France et dans le monde (16)

L'image du CBD est intimement liée à celle du THC, du cannabis et aux législations établies depuis sa découverte.

Les mesures répressives concernant le cannabis et son utilisation ont évolué avec les découvertes de ses effets psychoactifs. Des premières mesures répressives ont commencé en Egypte au XIV^{ème} siècle mais ce n'est qu'au XX^{ème} siècle, avec l'explosion de l'utilisation du cannabis sativa, que les législations prohibitives ont été instaurées dans de nombreux pays (7).

Le THC a été classé comme substance psychotrope en 1971 par l'ONU (Organisation des Nations Unies) et a été interdit pour sa culture et consommation au cours de la même année en France (17).

Le code de la santé publique renforcera la loi par l'article R. 5132-86 avec les interdictions portant sur le cannabis et ses dérivés. Des dérogations sont accordées pour un emploi dans le cadre de recherches ou de la fabrication de dérivés en 2004, autorisés par le directeur de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé) (18).

La législation concernant le CBD est discutée depuis la vente des produits et de l'émergence des commerces spécialisés. Elle a pris un tournant décisif dans les années 2010 par l'affaire Kanavape (19). Elle concerne une entreprise de CBD ayant développé les premiers produits à partir de CBD seul en France et en République Tchèque. L'ouverture de l'entreprise en 2014 a rapidement alerté l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) qui a organisé une enquête sur ces nouveaux produits mis sur le marché. Les autorités françaises ont considéré l'activité de l'entreprise comme illégale et ont condamné les deux entrepreneurs en 2018. Ceux-ci feront appel et la Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE) sera saisie. Elle obligera la France à modifier sa réglementation le 19 novembre 2020 en jugeant illégale l'interdiction de la France pour une molécule n'ayant pas d'effet psychotrope ou d'effet nocif pour la santé.

Un arrêté ministériel a donc été établi le 30 décembre 2021 autorisant « la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale des seules variétés de cannabis sativa L. dont la teneur en THC (delta-9-hydrocannabinol) n'est pas supérieure à 0,3 % ». Cet arrêté interdit par ailleurs la vente de feuilles et de fleurs à l'état brut des variétés quelle que soit la teneur en THC (20,21).

Néanmoins, l'interdiction concernant les feuilles et les fleurs a été remise en cause par les entreprises commercialisant le CBD et le juge des référés du Conseil d'Etat a donc suspendu provisoirement cette interdiction en gardant pour référence le seuil de 0,3 % quelle que soit la forme utilisée.

Ces autorisations ont favorisé l'émergence de commerces et la vente de produits réalisés uniquement à base de CBD.

I.1.5. Les produits uniquement à base de CBD

Le CBD est issu du cannabis ou chanvre qui est cultivé depuis de nombreuses années dans le monde. Le chanvre est connu et employé pour de nombreuses applications différentes de l'usage médical.

En effet, la France est le premier producteur européen de chanvre avec 20 000 hectares (ha) cultivés en 2020 pour 54 400 ha au total en Europe. La surface de culture totale mondiale s'élève à 221 000 ha (Chine : 65 000 ha, Etats-Unis : 29 000 ha, Canada : 22 200 ha) (22). Les utilisations sont diverses et concernent la plasturgie, la fabrication de textile, la fabrication de chènevotte (partie ligneuse du chanvre utilisée pour la construction), la fabrication de produits alimentaires, la fabrication de produits pharmaceutiques, etc...

Le chanvre a donc des utilisations multiples depuis de nombreuses années mais la mise en avant du CBD par des études cliniques et pharmacologiques associée à la légalisation de la molécule a permis la création et la vente de nombreux composés à base de CBD seul pour de nombreuses indications.

Les vertus thérapeutiques allouées au CBD ont renforcé la consommation de ces produits et élargi le panel d'utilisateurs, notamment aux patients soucieux de leur bien-être, plus enclins à essayer de nouvelles thérapeutiques, aux patients souhaitant effectuer un sevrage du cannabis, notamment sous forme de fleurs inhalées, fumées ou de e-liquides et aux personnes curieuses, attirées par ces nombreuses propriétés pharmacologiques.

Cet élargissement du public ciblé a accru le développement de produits très divers selon les personnes concernées :

- Les fleurs de chanvre ou fleurs de CBD représentent la première forme déclinée uniquement pour le CBD. Ces fleurs ne doivent pas être confondues avec le cannabis récréatif qui est lui composé principalement de THC (illégal en France) et issu d'une plante n'ayant pas la même structure génétique. Ces fleurs sont cultivées selon différentes méthodes (sous serre, en extérieur ou en intérieur) et peuvent être issues de différentes variétés (fleur de CBD cannabis sativa, fleur de chanvre indica) (23) ;
- La forme e-liquide du CBD est utilisée pour des cigarettes électroniques. Cette consommation est prônée par les vendeurs comme substitut et alternative à une consommation de cannabis. Elle est donc proposée à un public ayant une consommation de THC régulière ou sous forme inhalée (23) ;
- L'huile de CBD est généralement composée à partir d'extraits de CBD issus des feuilles, de la tige et des graines de chanvre (23). Elle se rapproche de la forme sublinguale du Sativex® et a une image thérapeutique plus marquée,
- La forme alimentaire du CBD a connu un essor important car il concerne également un public élargi. Les produits alimentaires composés de CBD sont de ce fait très nombreux dans des formes variées (24) : thés, cafés, huiles alimentaires, bonbons, chips, gâteaux, etc,
- Les cosmétiques réalisés à base de CBD ont également été déclinés sous diverses formes (crèmes, baumes, savons...) et de nombreuses vertus leur sont attribués (anti-inflammatoires, antibactériennes et antivirales) (23),
- D'autres produits et d'autres formes existent à base de CBD (24) tels que les pollens, les hashes, des formes alimentaires pour les animaux, des patchs, des compléments alimentaires, des cristaux, des concentrés, des graines à cultiver...

Les produits à base de CBD seul sont disponibles en libre accès dans de nombreux commerces mais également en pharmacie depuis l'autorisation par le Conseil d'Etat en janvier 2022. Parmi les produits autorisés en pharmacie, on retrouve les cosmétiques, les produits de vapotage et les compléments alimentaires qui doivent respecter la réglementation et les normes françaises et européennes (25).

Les effets cliniques et thérapeutiques de ces produits sont parfois difficiles à établir et les vertus attribuées peuvent parfois être remises en question. C'est pourquoi la compréhension de leur composition et du mécanisme de ces molécules est indispensable si l'on recherche une application thérapeutique médicale.

Il existe cependant une forme pharmaceutique orale du CBD seul, l'Epidyolex®. Cette forme de CBD est autorisée en France depuis 2020 (28) pour le traitement des crises d'épilepsies associées au syndrome de Lennox-Gastaut, au syndrome de Dravet et aux épilepsies résistantes associées à la sclérose de Bourneville (depuis 2021) (29). Néanmoins, cette forme n'est pas commercialisée dans d'autres indications.



Figure 5 : Différentes formes de CBD disponibles sur oasisverte.com (26)



Figure 6 : Différentes formes de CBD disponibles sur le site green-exchange.eu (27)

La compréhension de l'ensemble des éléments composant et interagissant avec le CBD au travers de son histoire, sa composition, son lien avec le système endocannabinoïde, sa législation et ses différentes formes commercialisées permet de questionner la réalité des propriétés pharmacologiques et notamment antalgiques qui lui sont conférées.

I.2. La douleur

I.2.1. Histoire et définition de la douleur (30,31)

L'étude de la douleur et des thérapeutiques antalgiques ne peut être dissociée de l'évolution de l'idée et de la définition de la douleur au travers des âges.

La douleur a toujours fait partie de la médecine depuis l'antiquité. Elle est décrite depuis le VI^{ème} siècle avant JC et considérée comme une fatalité par de nombreux philosophes et médecins au cours des siècles (Hippocrate, Aristote, Galilée, Descartes, Ambroise Paré...).

Ce n'est qu'à la moitié du XX^{ème} siècle que l'approche de la douleur est remise en question par le Dr John Bonica, aux Etats-Unis. Confronté aux difficultés de prise en charge des blessures des soldats au cours de la seconde guerre mondiale, il rédige *The Management of Pain* (1953) dans lequel il met en avant la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire de la douleur. En 1961, il crée le premier centre d'algologie, et organise en 1973 le premier congrès pluridisciplinaire centré autour de la douleur. De ce congrès, a découlé la création en 1974 de l'Association Internationale pour l'étude de la douleur (International Association for the Study of Pain, IASP) qui aboutit en 1979 à une première définition de la douleur (32) : « Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, ou décrite en ces termes ». Cette première définition implique une description orale et verbale, non réalisable chez certaines populations (enfant, nourrisson, troubles cognitifs sévères ou retard mental) (33).

En parallèle, la prise en charge de la douleur se développe en France au CHU de Montpellier en 1978-1979 avec la création de consultations spécifiques et d'une structure de prise en charge pluridisciplinaire de la douleur chronique.

La prise en charge de la douleur a beaucoup évolué et sa définition a été révisée à plusieurs reprises dont la dernière version publiée en 2020 est la suivante : « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». Cette nouvelle définition a été complétée par six notes de l'IASP (34) :

- La douleur est toujours une expérience personnelle qui est influencée à des degrés divers par des facteurs biologiques, psychologiques et par des facteurs sociaux ;
- La douleur et la nociception sont des phénomènes différents. La douleur ne peut pas être déduite uniquement de l'activité des neurones sensoriels ;
- À travers leurs expériences de vie, les individus apprennent le concept de la douleur ;
- La déclaration par un individu d'une expérience douloureuse doit être respectée ;
- Bien que la douleur joue généralement un rôle adaptatif, elle peut avoir des effets néfastes sur la fonction et les relations sociales et le bien-être psychologique ;
- La description verbale est un moyen et n'est qu'un des nombreux comportements pour exprimer la douleur ; l'incapacité de communiquer fait ne pas nier la possibilité qu'un humain ou un animal non-humain éprouve de la douleur.

Cette nouvelle définition permet donc l'inclusion des personnes ne pouvant décrire leur douleur ainsi que l'inclusion des facteurs sociaux, psychologiques et environnementaux pouvant induire une douleur « potentielle » (33).

L'histoire et la définition de la douleur sont une première approche de la complexité médicale de sa prise en charge.

I.2.2. Les différentes voies de la douleur (35–39)

La douleur est une sensation dont la transmission de l'information et son intégration s'effectuent par différentes voies.

Les voies sensitives sont élaborées en trois étapes constituées de la réception de l'information douloureuse par les nocicepteurs (correspondant à l'hyperalgésie primaire), de sa transmission par trois neurones et du relais de l'information sensorielle aux aires corticales somato-sensorielles permettant la perception de cette information.

Le premier neurone, dont le corps se situe au niveau du ganglion spinal (ou ganglion rachidien), transmet l'information reçue par les mécano-nocicepteurs (ou nocicepteurs polymodaux) au second neurone, qui se situe dans la corne postérieure de la moelle épinière. Trois types de neurones nociceptifs postsynaptiques reçoivent des afférences des terminaisons des fibres sensorielles.

On distingue :

- Les neurones nociceptifs spécifiques, qui répondent uniquement à des stimulations périphériques nociceptives et reçoivent des afférences des fibres A δ et C,
- Les neurones nociceptifs non spécifiques, qui répondent aux stimulations périphériques de faible et de forte intensité en recevant des afférences des fibres non-nociceptives (A β) et nociceptives (A δ et C),
- Les neurones non nociceptifs spécifiques, qui répondent uniquement aux stimulations de faible intensité et reçoivent des afférences des fibres non nociceptives (A β) mais n'interviennent pas dans l'intégration de l'information nociceptive.

Par la suite, le second neurone croise la ligne médiane de la moelle et effectue un relais avec le troisième neurone au niveau supraspinal principalement au niveau du thalamus. Enfin, les transmissions se prolongent et se projettent vers les aires corticales somesthésiques.

Des mécanismes d'amplification et des freins de l'influx nerveux sont présents à chaque étage pour permettre de moduler la douleur.

Les deux grandes voies de la douleur sont représentées par la voie lemniscale et la voie extra-lemniscale qui permettent la transmission des informations somesthésiques.

Le système lemniscal correspond aux sensibilités proprioceptives conscientes, épicritiques et vibratoires (pallesthésiques). La sensibilité épicritique possède des récepteurs dans l'épiderme (disque de Merkel et terminaisons sensibles annexées aux poils) et dans l'hypoderme (corpuscule de Paccini et Golgi-Mazzoni).

La sensibilité proprioceptive consciente possède des récepteurs localisés au niveau des ligaments et des capsules articulaires et la sensibilité vibratoire possède des récepteurs localisés dans le périoste des os.

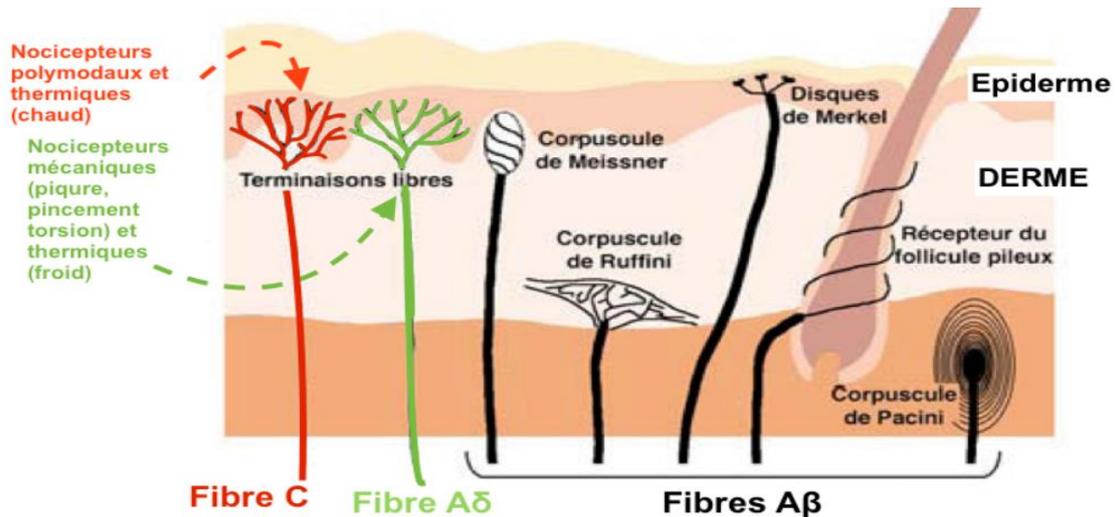


Figure 7 : Les principaux récepteurs somesthésiques (40)

Ces récepteurs transmettent l'information au premier neurone par l'intermédiaire des fibres A α et A β qui sont des fibres myélinisées de gros calibre avec une conduction rapide (30 à 120m/s).

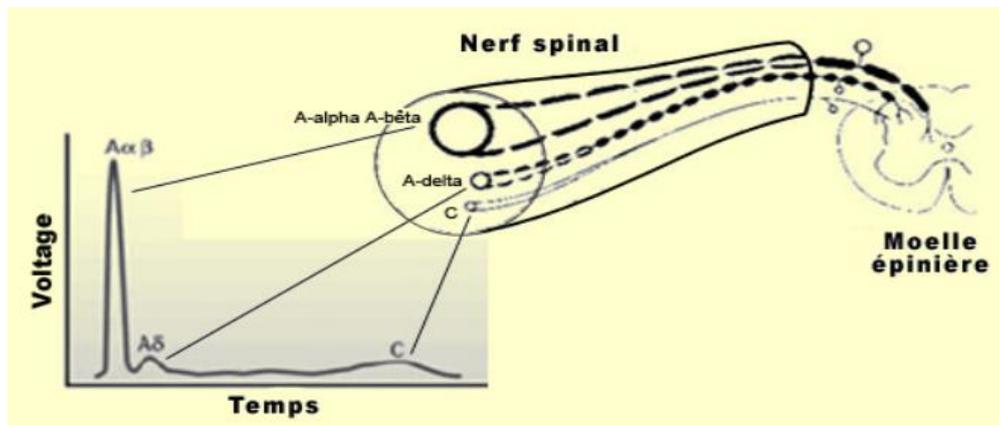


Figure 8 : Fibres nociceptives et leurs vitesses de conduction (36)

Les fibres A α et A β transmettent l'influx nerveux au niveau des couches profondes de la corne postérieure de la moelle épinière et remontent le long des cordons postérieurs et effectuent un relais dans les noyaux graciles et cunéiformes au niveau de la jonction entre le bulbe et la moelle épinière.

Ensuite, le deuxième neurone décusse (croise la ligne médiane de la moelle épinière) et rassemble les fibres pour constituer un faisceau très dense constituant le lemnisque médian.

Le lemnisque médian effectue un dernier relais au niveau du thalamus (Figure 9 : Synthèse de la voie lemniscale et extra-lemniscale (41)) avec le troisième neurone, qui se projette au niveau du cortex somatosensoriel en respectant la somatotopie. Cette répartition est très précise et l'aire correspondante dépend de la richesse des récepteurs.

Le système extralemniscal correspond aux sensations cutanées douloureuses, thermiques et à la sensibilité tactile grossière (tact protopathique). Les sensations cutanées douloureuses ont des récepteurs dans l'épiderme à l'extrémité de terminaisons nerveuses libres, les sensations thermiques possèdent des récepteurs dans le derme (corpuscules de Krause et de Ruffini) et le tact protopathique possède des récepteurs dans les papilles du derme (corpuscule de Meissner) (Figure 7).

Ces récepteurs transmettent l'information au premier neurone par le biais des fibres A δ et C qui sont à conduction lente (4 à 30m/s et 0,4 à 2m/s respectivement). Les fibres A δ , peu myélinisées, transmettent l'information de la douleur épicrotique, précise, et les fibres C, non myélinisées mais nombreuses, transmettent l'information de la douleur protopathique, intense et diffuse. Ces fibres transmettent l'influx nerveux au deuxième neurone qui décusse directement à chaque étage de la moelle avant de former au niveau du cordon latéral de la moelle le faisceau spino-thalamique ventral et le faisceau spino-thalamique dorsal.

Le faisceau spino-thalamique ventral correspond à la sensibilité protopathique. Il donne des fibres collatérales au niveau de la substance réticulée du tronc cérébral. La stimulation de ce faisceau induit une douleur profonde peu précise pouvant s'accompagner de réactions végétatives (pâleur, nausées).

Le faisceau spino-thalamique dorsal correspond à la sensibilité thermique et aux sensations cutanées douloureuses. Il passe par le tronc cérébral pour gagner le thalamus. La stimulation de ce faisceau induit une douleur brève et précise.

Les fibres gagnent ensuite différents cortex : les cortex cingulaire, insulaire, préfrontal et somesthésique. C'est à partir de cette répartition que la douleur présente une dimension affective, motivationnelle, discriminative et désagréable.

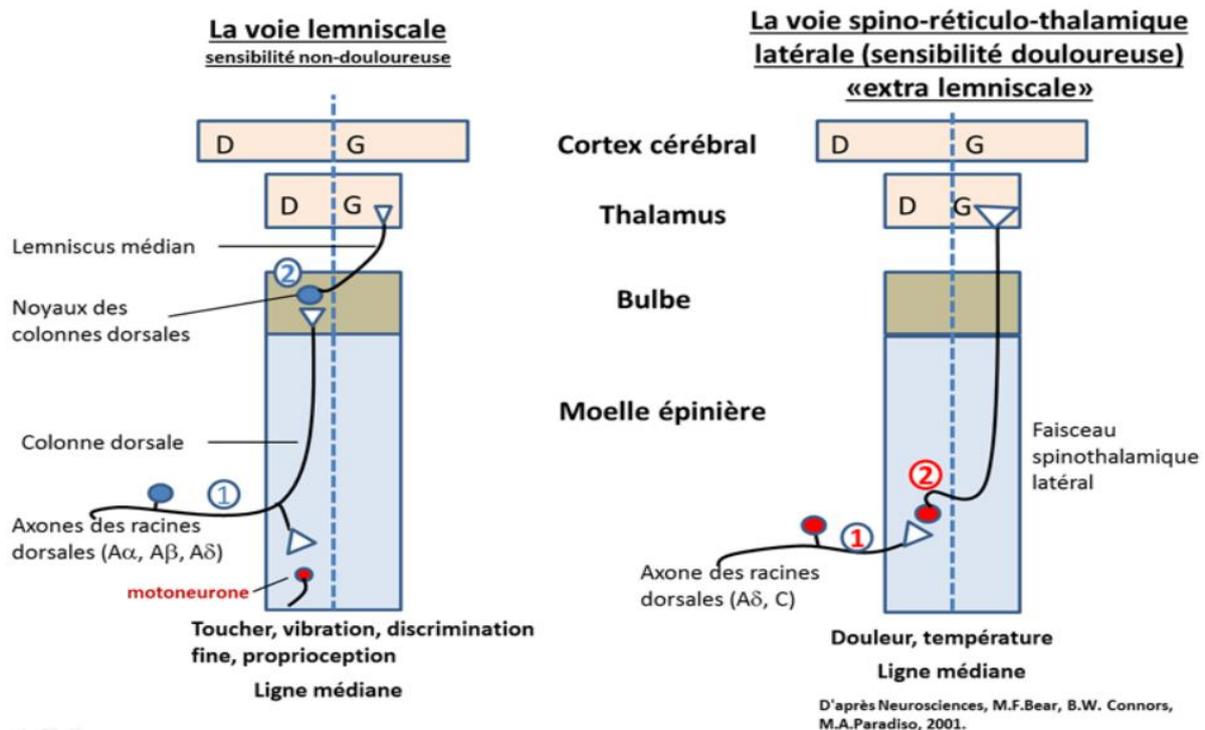


Figure 9 : Synthèse de la voie lemniscale et extra-lemnisciale (41)

L'information douloureuse est régulée au niveau segmentaire par le « gate control » et au niveau supra-segmentaire afin de diminuer les afférences douloureuses.

Le gate control correspond à une régulation de l'influx douloureux des fibres A δ et C issues du système extralemniscal par les fibres A α et A β du système lemniscal à chaque segment de la moelle épinière. Les collatérales des fibres A α et A β interagissent avec un interneurone qui inhibe le deuxième neurone de la voie spinothalamique et agit sur la douleur superficielle. Les collatérales des fibres A δ et C interagissent aussi avec cet interneurone pour exciter le deuxième neurone de la voie spinothalamique.

Les fibres de la voie lemniscale transmettent l'influx nerveux plus rapidement que les fibres du système extralemniscal ce qui permet de bloquer l'information douloureuse au niveau de la corne postérieure de la moelle en cas de stimulation des récepteurs du système lemniscal. Ce gate control est notamment utilisé par la technique antalgique de la neurostimulation électrique transcutanée ou par un massage local pour bloquer la douleur.

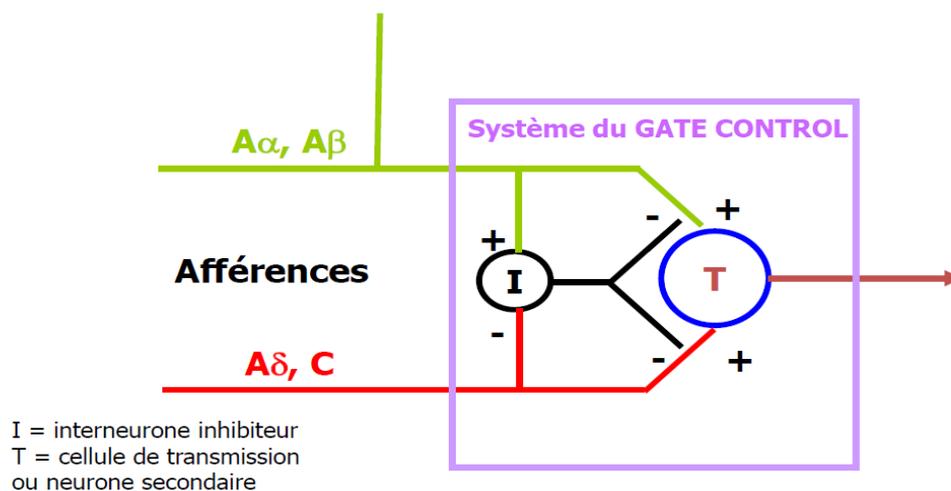
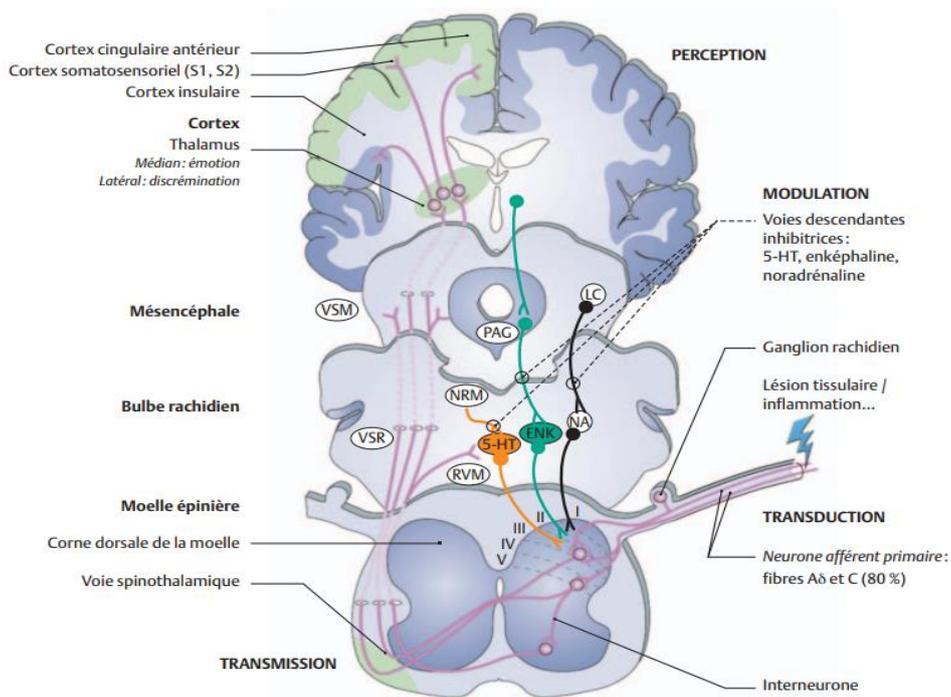


Figure 10 : Schéma du gate control (38)

Le contrôle supra-segmentaire implique plusieurs structures cérébrales : le thalamus, l'amygdale, l'hypothalamus et le tronc cérébral. Ces structures vont induire un influx nerveux qui va inhiber les afférences spinothalamiques au niveau de la corne postérieure de la moelle par une action sérotoninergique. En parallèle, ce système excite les interneurons inhibiteurs enképhalinergiques (molécules endogènes proches des opiacés) permettant une analgésie profonde.

Les noyaux adrénergiques complètent ce contrôle supra-segmentaire par la libération de neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline). Ces molécules inhibent la transmission du message douloureux dans de la corne postérieure de la moelle au niveau du relais entre le premier et le second neurone.



5-HT: sérotonine; ENK: enképhaline; LC: locus cœruleus; NA: noradrénaline; NRM: noyau du raphé magnus; PAG: substance grise périaqueducale; RVM: moelle rostroventromédiale; VSM: voie spinomésencéphalique; VSR: voie spinoréticulée.

Figure 11 : Schéma général des voies de la douleur (42)

La douleur survient donc en cas de déséquilibre, soit par excès de nociception, soit par déficit des contrôles inhibiteurs (douleur neurogène ou neuropathique) soit par association de ces deux issues (douleur mixte).

Les voies de la douleur représentent la transmission de l'information sensorielle et son contrôle physiologique. Elles doivent être combinées aux mécanismes physiologiques pour compléter la compréhension globale de la douleur.

I.2.3. Mécanisme physiologique de la douleur (37,42)

La sensation douloureuse est régie par de nombreux mécanismes physiologiques dont la compréhension permet la mise en place et l'évaluation de thérapeutiques antalgiques.

Le déclenchement de l'influx nerveux débute au niveau des nocicepteurs constitués des mécano-récepteurs et des récepteurs polymodaux (activés par des stimuli mécaniques, chimiques ou thermiques). Les nocicepteurs sont répartis dans la plupart des tissus de l'organisme et permettent de caractériser la douleur par sa localisation, son type et son intensité.

Localement, la libération de substances chimiques (bradykinine, prostaglandines, cytokines pro-inflammatoires, ions H⁺, NGF...) au niveau vasculaire est réactionnelle aux tissus endommagés et induit un œdème, une inflammation et une vasodilatation. Ces phénomènes entraînent un afflux d'autres cellules de l'inflammation ce qui majore et entretient le mécanisme inflammatoire et douloureux.

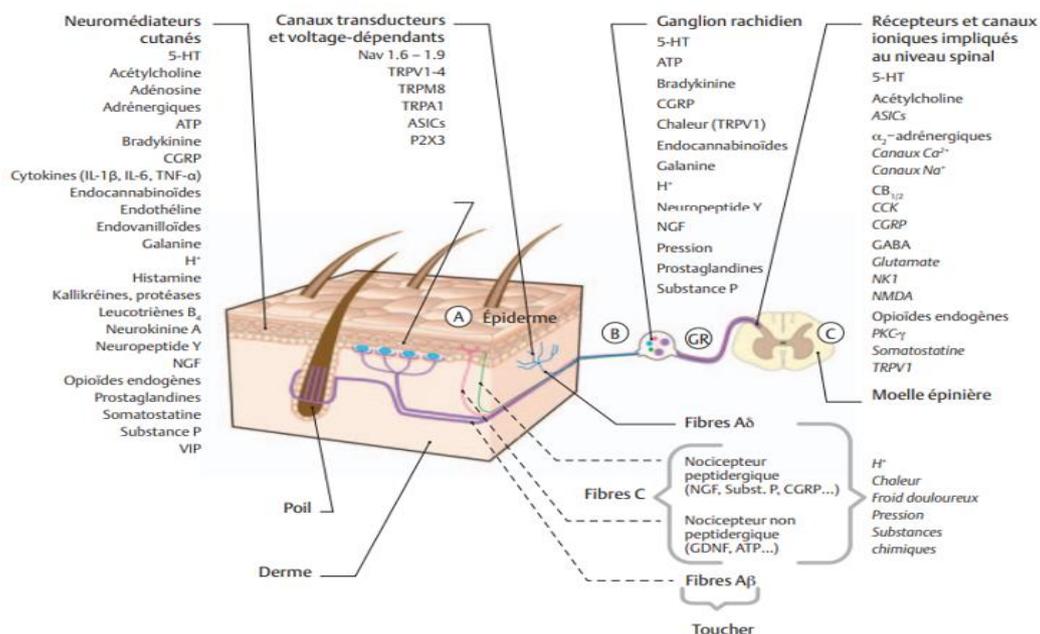
Les substances chimiques libérées peuvent également renforcer la sensibilisation thermique notamment celle du récepteur TRPV1 sensible aux ions H⁺, à la capsaïcine et à la température. La réaction inflammatoire locale va entraîner une production de NGF qui se fixe sur le récepteur Trk A des nocicepteurs qui, par activation des MAP kinases, augmentent l'expression des récepteurs TRPV1 centraux et périphériques.

L'activation des récepteurs TRPV1 induit aussi une libération locale de substance P et du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP) qui accentuent la réaction inflammatoire. Cette activation entraîne aussi l'ouverture des canaux sodiques ce qui induit une dépolarisation et déclenche le potentiel d'action des nocicepteurs.

Les substances chimiques permettent donc l'activation des nocicepteurs par activation directe ou par diminution de leur seuil d'activation à différents stimuli.

Avant d'arriver à la moëlle, les corps cellulaires des petites fibres libèrent la substance P, le CGRP et la neurokinine A qui sont transportés vers la moëlle et vers la périphérie ce qui déclenche et entretient le syndrome douloureux (correspondant à l'hyperalgésie secondaire).

Au niveau de la moëlle, il existe des médiateurs excitateurs et inhibiteurs intervenant dans la transmission de la douleur (38). Les médiateurs excitateurs comprennent des peptides (substance P, CGRP, somatostatine...), des acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate), du monoxyde d'azote (NO) et les métabolites de l'acide arachidonique (prostaglandines et leucotriènes). Les médiateurs inhibiteurs sont représentés par des acides aminés inhibiteurs (GABA, glycine), les opioïdes endogènes et les mono-amines (sérotonine, noradrénaline).



5-HT: sérotonine; ASICs: acid-sensing ion channels; ATP: adénosine triphosphate; CB_{1/2}: récepteurs cannabinoïdes 1 et 2; CCK: cholécystokinine; CGRP: calcitonin gene-related peptide; GABA: acide γ -aminobutyrique; GDNF: glial-derived neurotrophic factor; IL: interleukine; NGF: nerve growth factor; NK1: neurokinine 1; NMDA: N-méthyl-D-aspartate; P2X3: récepteurs purinergiques de type 2X3; PKC: protéine kinase C; TNF: tumor necrosis factor; TRP: transient receptor potential; VIP: vasoactive intestinal peptide.

Figure 12 : Fibre afférente primaire, neuromodulateurs et canaux ioniques impliqués à différents niveaux des voies de la douleur (42)

La connaissance des différents mécanismes de la douleur permet d'adapter et d'ajuster les antalgiques selon le type de douleur.

I.2.4. Classification de la douleur (37,43)

La classification des différents types de douleur est donc dans la continuité de sa définition et de la compréhension de ses mécanismes. Elle est complexe, multifactorielle et établie selon les mécanismes physiopathologiques. On lui décrit quatre grandes composantes :

- **La composante sensorielle** correspond à l'alerte initiale et permet de déterminer la nature, la durée, la localisation et l'intensité de la douleur ;
- **La composante affectivo-émotionnelle** caractérise la douleur sur le plan émotionnel (désagréable, difficile à supporter, pénible...) et dépend de l'étiologie, de la durée et du contexte d'évolution. Elle prend en compte également le contexte psychologique et peut évoluer vers des états anxieux ou dépressifs ;
- **La composante cognitive** met en jeu les processus susceptibles d'influencer la perception de la douleur (attention, coping, interprétation, anticipation). Elle prend en compte des éléments liés à l'éducation, la culture de la douleur et la mémorisation de la sensation douloureuse ;
- **La composante comportementale** implique des manifestations physiques, verbales et sociales (postures antalgiques, modifications du comportement...).

Plusieurs classifications de la douleur existent et sont utilisées en pratique courante, notamment la douleur dans le temps, séparant les douleurs aiguës des douleurs chroniques, ou encore une classification des douleurs cancéreuses ou non-cancéreuses.

La classification de la douleur dans le temps est une classification dont la compréhension par les patients est plus simple. Ce classement distingue la douleur aiguë de la douleur chronique.

La douleur aiguë est considérée comme étant un signal d'alarme du corps et un symptôme d'une pathologie aiguë. Cette douleur présente une dimension unifactorielle et elle est considérée comme ayant un rôle de protection de l'organisme en envoyant un message d'avertissement de différente forme selon l'étiologie (brûlure, inflammation, infection, fracture...). La douleur aiguë peut entraîner des troubles affectifs se traduisant par de l'anxiété ou de la peur.

L'objectif du traitement des douleurs aiguës est de rechercher l'étiologie et de mettre en place un traitement symptomatique antalgique.

La douleur chronique correspond à une douleur multifactorielle ayant un impact sur la personnalité du patient, ainsi que sur sa vie personnelle, familiale et professionnelle pour **une durée supérieure à 3 mois**.

D'après la HAS, « la douleur chronique ou syndrome douloureux chronique est un syndrome multidimensionnel, lorsque la douleur exprimée, quelle que soit sa topographie et son intensité, persiste ou est récurrente au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, répond insuffisamment au traitement, ou entraîne une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient » (44).

La douleur chronique est donc considérée comme une maladie à part entière ayant perdu ses caractéristiques de protection de l'organisme. Elle s'installe donc sur la durée chez des patients présentant des facteurs prédisposants. Parmi ces facteurs, on retrouve : les facteurs professionnels, médico-légaux, socio-économiques, psychologiques et physiques (ou fonctionnels).

Une comparaison et un résumé ont été établis en 1988 par le Dr François Bourreau, spécialisé en neurophysiologie et dans le traitement de la douleur (45) :

Tableau 1 : Comparaison des mécanismes et des composantes de la douleur aiguë et chronique

	Douleur aiguë	Douleur chronique
Finalité biologique	utile, protectrice	inutile, destructrice
Mécanisme générateur	unifactoriel	plurifactoriel
Réaction somato-végétative	réactionnelle	Habituation, entretien
Composante affective	anxiété	dépression
Comportement	réactionnel	renforcé
Modèle	Médical classique	Pluridimensionnel : somato-psycho-social
Objectif thérapeutique	curatif	réadaptatif

La douleur peut également être classée par type de douleur. On considère classiquement qu'il existe trois types :

- **Les douleurs par excès de nociception** (les plus fréquentes) : ce sont des douleurs induites par une stimulation du système de transmission de la douleur. Elles sont provoquées par des lésions entraînant une stimulation des nocicepteurs et pour lesquelles le système de contrôle inhibiteur se trouve dépassé. Les étiologies les plus courantes sont les cancers, les infections, les douleurs post-chirurgicales et les fractures.

Sur le plan thérapeutique, l'utilisation de la morphine permet de bloquer le message nociceptif par une diminution du seuil de déclenchement des neurones de la corne postérieure et l'utilisation d'AINS ou d'autres antalgiques permet d'antagoniser les substances algogènes.

- **Les douleurs neuropathiques** (centrales ou périphériques) : ces douleurs, appelées également douleurs neurogènes ou douleurs de désafférentation, sont induites par des lésions du système nerveux périphérique ou central, une modification du processus de transmission et de contrôle du message douloureux et une augmentation du système excitateur.

Plusieurs phénomènes sont associés : une activité ectopique des fibres afférentes lésées, une altération de la synthèse et de la répartition des canaux ioniques qui modifient l'excitabilité neuronale et une sensibilisation des nocicepteurs (diminution des seuils d'activation et déclenchement d'activité spontanée).

Les douleurs du système nerveux central correspondent à une atteinte de la moelle (douleurs cordinales postérieures) ou à une atteinte du thalamus (douleurs thalamiques). Cette douleur peut persister au-delà de la lésion initiale et constituer une séquelle. Les étiologies les plus courantes sont les lésions post-traumatiques, toxiques, virales, tumorales et métaboliques.

Sur le plan thérapeutique, trois méthodes ont montré une efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques : la neurostimulation des grosses fibres (A β) proches du territoire lésé pour majorer le « gate control », l'utilisation des anti-épileptiques pour abaisser le seuil d'excitabilité des neurones et l'utilisation des antidépresseurs afin de majorer les contrôles inhibiteurs descendants.

- **Les douleurs dysfonctionnelles ou nociplastiques** : ce sont des douleurs chroniques par hyperalgésie du système nerveux central sans lésion neurologique ou tissulaire avérée induisant l'activation des récepteurs nocicepteurs. Ces douleurs regroupent plusieurs pathologies comme la fibromyalgie, la glossodynie, les céphalées de tension, la colopathie fonctionnelle et les troubles de l'articulation temporo-mandibulaire.

Il existe des douleurs classées comme des **douleurs mixtes** lorsqu'elles associent des douleurs nociceptives et des douleurs neuropathiques. Ces douleurs sont fréquemment rencontrées chez des patients atteints de pathologies cancéreuses.

Cette classification doit donc être accompagnée d'une évaluation adaptée selon le type de douleur afin d'établir une prise en charge thérapeutique ultérieure.

I.2.5. Evaluation de la douleur (46–48)

Plusieurs échelles d'évaluation ont été créées pour évaluer différents types de douleurs. Elles peuvent être sous forme d'auto-évaluation si la personne a la capacité d'évaluer elle-même la douleur ou d'hétéro-évaluation (ou échelle comportementale) si un rapport verbal n'est pas réalisable. De plus, le type d'échelle doit être adapté à la population concernée (personnes âgées, enfants...) et au type de douleur évaluée (douleur aiguë, douleur chronique, douleur neuropathique...).

Nous nous intéresserons seulement aux échelles d'auto-évaluation chez l'adulte qui sont habituellement utilisées dans l'évaluation des douleurs au cours des études cliniques.

Les douleurs nociceptives sont généralement évaluées par les échelles suivantes :

- **EVA (Echelle Visuelle Analogique ou VAS)** : cette échelle est cotée de 0 à 10 si elle est mesurée en centimètres ou de 0 à 100 si elle est mesurée en millimètres. On considère habituellement que la prise en charge de la douleur du patient doit être effectuée pour une EVA supérieure à 3 sur 10 ou 30 sur 100 ;

- **EN (Echelle Numérique ou NRS)** : cette échelle ordinale est cotée de 0 à 10 ou de 0 à 100 selon le modèle choisi. De manière similaire à l'EVA, on considère que la prise en charge de la douleur doit être effectuée pour une EN supérieure à 3 sur 10 ou supérieure à 30 sur 100 ;
- **EVS (Echelle Verbale Simple)** : cette échelle est moins précise que l'EVA ou l'EN et évalue la douleur selon 5 réponses possibles. Une douleur absente correspond à un score de « 0 », une douleur faible à un score de « 1 », une douleur modérée à un score de « 2 », une douleur intense à un score de « 3 » et une douleur très intense à un score de « 4 ». Pour cette échelle, la prise en charge de la douleur doit être effectuée pour une EVS supérieure à 1.

Les douleurs neuropathiques présentent des échelles d'évaluation différentes car elles traitent de douleurs chroniques avec un mécanisme physiologique différent. Ces douleurs peuvent être évaluées par les échelles suivantes :

- **L'Echelle de douleur neuropathique (NPS, Neuropathic Pain Scale)** : cette échelle permet d'évaluer la douleur de différents symptômes neuropathiques. Elle peut être utilisée une fois que le diagnostic de douleur neuropathique a été établi. Cette échelle comporte 10 items permettant de qualifier la douleur ;
- **Le questionnaire des symptômes des douleurs neuropathiques (NPSI, Neuropathic Pain Scale Inventory)** : ce questionnaire a été développé à partir d'une étude réalisée chez des patients atteints de douleurs neuropathiques centrales et périphériques. Ce questionnaire permet une caractérisation précise des symptômes douloureux tout en prenant en compte la dimension temporelle. Il peut donc être adapté à l'évaluation de l'efficacité des traitements sur ce type de douleur ;
- **Le questionnaire de la douleur de Saint-Antoine (QDSA)** : ce questionnaire correspond à une traduction française du Mc Gill Pain Questionnaire (MPQ). Ce questionnaire n'est pas spécifique aux douleurs neuropathiques mais, selon les termes définis par le patient, peut orienter vers ce type de douleur ;
- **Le questionnaire concis sur les douleurs (BPI, Brief Pain Inventory)** : cette échelle est souvent employée dans sa version courte comprenant une auto-évaluation de neuf items. Elle permet d'évaluer la sévérité de la douleur, son impact au quotidien, sa localisation, son évolution au cours des dernières 24 heures ou de la semaine précédente.

Les douleurs nociplastiques possèdent également des échelles d'évaluation spécifiques :

- **Les tests sensoriels quantitatifs (QST, Quantitative Sensory Testing)** (49) : ces tests utilisent des techniques non-invasives pour évaluer les troubles du système nerveux central et périphérique. Ces tests sont réalisés par le biais de stimuli calibrés pour mesurer les seuils de détection et de la douleur chez les patients afin de définir le suivi des altérations du système somatosensoriel.

Ils comprennent sept tests évaluant 13 paramètres pour l'intégralité des fonctions nerveuses (49) : des seuils de détection (froid, chaud, vibration, sensoriel thermique, mécanique), des seuils de douleur (froid, chaud, pression, mécanique), la sensibilité douloureuse mécanique, l'allodynie mécanique dynamique et le wind-up ratio pour la composante temporelle de la douleur.

- **Le questionnaire de sensibilisation centrale (CSI, Central Sensitization Inventory)** (50) : ce questionnaire est constitué de deux parties. La partie A comporte 25 questions en rapport avec les symptômes du syndrome de sensibilisation centrale et la partie B évalue les troubles associés à ce syndrome (anxiété, dépression).

Ces tests ne permettent pas de diagnostiquer les douleurs (comme le questionnaire DN4 dans les douleurs neuropathiques) ni d'évaluer l'ensemble des répercussions des douleurs (composantes psychologique et sociale). Cependant, ils permettent une évaluation plus standardisée lorsque l'on cherche à évaluer l'efficacité d'un traitement au travers d'études scientifiques.

L'évaluation de la douleur complète la définition de ses classifications et permet une meilleure standardisation et reproductibilité scientifique applicable à des études cliniques, notamment expérimentales.

I.3. Le CBD dans la douleur

Les connaissances précises de la définition et de la caractérisation du CBD et de la douleur, permettent d'appréhender leur association au travers de l'évaluation du CBD dans la prise en charge de la douleur.

I.3.1. Mécanisme d'action in vitro (8)

Les mécanismes d'action in vitro sont les premiers éléments pharmacologiques obtenus du CBD sur la physiopathologie de la douleur. Le CBD intervient dans le traitement des douleurs en utilisant les voies antinociceptives de la douleur et en interagissant avec le système endocannabinoïde.

Les cannabinoïdes interviennent dans la régulation de la douleur par leur interaction avec le système endocannabinoïde et sa modulation. Ils sont nombreux et on en distingue deux catégories principales (12) :

- **Les endocannabinoïdes** : ils sont synthétisés naturellement par l'organisme et sont représentés par l'anandamide et le 2-AG,
- **Les phytocannabinoïdes** : on les retrouve dans la plante de chanvre et les principales molécules sont le THC et le CBD.

Les endocannabinoïdes ont une action anti-nociceptive centrale et périphérique. Au niveau central, les endocannabinoïdes inhibent la libération des neurotransmetteurs GABA qui activent les voies sérotoninergiques descendantes alors qu'au niveau périphérique, ils inhibent la transmission du message nociceptif jusqu'à la moelle épinière. Enfin, ils diminueraient également la concentration de la substance P et de CGRP qui sont directement impliqués dans la formation du message douloureux.

Concernant **les phytocannabinoïdes**, le CBD n'a pas une affinité totale avec les récepteurs CB₁ et CB₂, contrairement au THC. Il aurait une faible activité antagoniste des récepteurs CB₁ et pourrait atténuer certains effets du THC. Concernant les récepteurs CB₂, le CBD aurait une activité d'agoniste inverse avec une grande affinité (51) et pourrait moduler la réaction inflammatoire.

Il permet aussi une diminution de l'activité de deux enzymes, la FAAH, qui dégrade habituellement l'anandamide, et de la MAGL, qui dégrade la 2-AG. Le CBD va donc augmenter la concentration d'anandamide et de 2-AG et induire un effet antalgique (12) et anti-inflammatoire respectivement.

Les effets systémiques du CBD sont potentiellement liés à son manque d'affinité sur les récepteurs CB₁ et CB₂, ce qui favorise sa circulation par voie hématogène dans l'ensemble de l'organisme (12).

Les connaissances pharmacologiques du cannabidiol sont récentes et peu nombreuses mais on constate que ses interactions sont variées et plus impliquées dans la physiopathologie nociceptive que supposées initialement. En effet, le CBD possède des affinités avec plusieurs récepteurs du contrôle de la douleur, tels que le 5HT_{1A} (récepteur de la sérotonine), le D₂ (récepteur dopaminergique), le GABA, le canal TRP (Transient Receptor Potential) ou le système glutamatergique. (52).

Une autre approche de certaines pathologies nociplastiques (fibromyalgie, syndrome du côlon irritable) met en avant la possibilité d'une origine liée à une dysrégulation du système endocannabinoïde. En effet, l'étude d'Ethan B. Russo a mis en évidence qu'une déficience de l'organisme en endocannabinoïde pourrait favoriser une hyperalgésie du système nerveux central et induire des douleurs nociplastiques (53). Cette étude ouvre ainsi la possibilité d'un traitement par phytocannabinoïdes dans la prise en charge des douleurs nociplastiques par l'utilisation du CBD.

L'étude du mécanisme du CBD in vitro et son interaction avec le système endocannabinoïde et les voies de la douleur permet une projection des résultats obtenus pour l'établissement d'études in vivo.

I.3.2. Mécanisme d'action chez l'animal (54)

L'étude in vivo chez l'animal du CBD est une étape indispensable avant son évaluation chez l'homme.

La séquence d'acides aminés des récepteurs CB est variable entre les espèces et peut limiter la transposition des résultats in vivo à l'homme. En effet, la similitude des récepteurs CB₁ chez la souris, le rat ou chez l'homme est importante (97-100 %) alors que les récepteurs CB₂ possèdent une similitude plus faible (81 % chez le rat) (14). Ces caractéristiques pourraient expliquer d'éventuelles discordances entre les résultats obtenus chez l'animal et les effets cliniques observés chez l'homme.

Plusieurs études ont montré des effets bénéfiques du CBD sur différents types de douleurs chez le rat ou la souris. L'étude de Marcelo Kwiatkoski et al. en 2012 retrouve une amélioration des fonctions locomotrices et une diminution des douleurs chez des souris ayant une lésion de la moelle épinière induite (55).

Une diminution de certains médiateurs nociceptifs (prostaglandines, NO) a également été constatée chez des souris après un traitement réalisé uniquement avec la molécule de CBD (56).

La réduction de la réaction inflammatoire locale et la réduction de la douleur spontanée dans le traitement des monoarthrites par application locale de CBD, dans l'étude de D.C. Hammell et al. est également prometteuse (57).

Enfin, l'étude de Varun Sagi et al., met en avant l'efficacité du CBD dans le traitement de la douleur aiguë et chronique chez des souris (58).

L'ensemble de ces études confirme les données in vitro et renforce les éléments en faveur de l'utilisation du CBD dans la douleur et de son utilisation chez l'homme.

I.3.3. Utilisation chez l'homme (59)

Les découvertes du mécanisme d'action in vitro et in vivo du CBD ont ouvert la voie des études chez l'homme. Cependant, les premières études réalisées chez l'homme ont évalué l'association du CBD avec le THC dont les effets antalgiques étaient connus.

L'association de THC et de CBD est principalement évaluée sous forme de spray oral (Sativex®) composé de 2,7 mg de THC et de 2,5 mg de CBD par spray de 100 µL.

Le Sativex® a montré une efficacité significative dans des essais contrôlés randomisés notamment dans le traitement des douleurs neuropathiques et dans les douleurs mixtes chez les patients atteints de cancers pour une dose moyenne de 8 à 9 sprays par jour (60–63). Cette présentation possède une AMM dans 25 pays (Canada, Etats-Unis, Suède, Italie...) dont la France depuis 2014. L'autorisation en France ne concerne que les patients présentant des symptômes de spasticité modérée à sévère chez les patients atteints de sclérose en plaques après échec des autres thérapeutiques mais, par absence d'accord entre le gouvernement et le laboratoire, le Sativex® n'a pas été commercialisé.

Cependant, depuis 2020, des expérimentations concernant une association de THC et de CBD peuvent être réalisées en France dans cinq indications : les douleurs réfractaires aux thérapies, les soins de support en oncologie, les soins palliatifs, la sclérose en plaques et les épilepsies sévères et pharmacorésistantes (64).

Par ailleurs, le libre accès au CBD et son absence d'effet psychoactif ont permis une utilisation non contrôlée par de nombreux patients pour des indications qui leur sont propres. L'évaluation du CBD chez l'homme a débuté par des études observationnelles (enquêtes transversales, études longitudinales) puis s'est orientée progressivement vers des études analytiques et expérimentales.

Une étude transversale effectuée aux Etats-Unis entre décembre 2018 et février 2019 par Jan M. Schilling and al. a constaté que 62 % des 151 personnes ayant répondu au questionnaire ont utilisé du CBD (seul ou en association avec du THC pour 56 %) et 37 % ont constaté une diminution de leur consommation d'antalgiques (65).

Cette étude et celles de Phillip D. Good et al., Jonathan P. Eskander et al. et Dixon H. Xu et al. (66–68) concernant les douleurs chez les patients en soins palliatifs, dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales ou périphériques, mettent en avant des résultats prometteurs et favorables à l'utilisation du CBD chez l'homme. Elles manquent cependant de puissance et nécessitent d'être complétées par des études présentant un niveau de preuve statistique supérieur.

Le CBD est donc une molécule de découverte récente dont les mécanismes d'action et les interactions moléculaires sont en cours d'investigation. Ses possibilités d'application dans le traitement de la douleur ont montré une efficacité dans les modulations qu'il induit sur les voies régulatrices de la douleur au travers de plusieurs études réalisées chez la souris. Sa légalisation et sa vente libre en France et dans plusieurs pays du monde ont accéléré son évaluation chez l'homme et sa disponibilité auprès des patients. L'absence d'effet psychoactif de la molécule de CBD contrairement au THC et les premiers résultats chez l'homme sont prometteurs, mais ils nécessitent des évaluations scientifiques plus concrètes.

L'ensemble de ces éléments nous a incité à réaliser une revue de la littérature de l'évaluation de la molécule de CBD seul dans le traitement de la douleur chez l'homme au travers d'essais cliniques contrôlés randomisés contre placebo.

II. Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature dont l'écriture s'est appuyée sur les lignes directrices PRISMA traduites en langue française (69) et sur les bases de la construction d'une revue systématique de la littérature (70).

Une recherche complémentaire sur Aurore et Thèse.fr a permis de confirmer qu'il n'existait pas d'étude préexistante du même type.

II.1. Objectif

L'objectif de notre étude est de déterminer si le cannabidiol pouvait avoir une place dans la prise en charge de la douleur chez l'homme en se basant sur des essais cliniques contrôlés randomisés contre placebo.

II.2. Critères de sélection

La construction de l'étude s'est appuyée sur la définition des critères PICOS (Population, Intervention, Comparaison, Outcomes, Study Design).

- **Population** :

Notre recherche s'intéresse aux patients présentant des douleurs nociceptives, neuropathiques (périphériques ou centrales), nociplastiques et mixtes.

- **Intervention** :

Il s'agit de trouver tous les essais contrôlés randomisés évaluant le CBD et la douleur.

- **Comparaison** :

Aucune comparaison à une référence n'a été utilisée.

- **Outcomes** (Critère de jugement) :

Nous avons sélectionné les études présentes sur les bases de données traitant du CBD et de la douleur par une première sélection sur la concordance du titre et du résumé, puis par une seconde sélection après lecture complète des articles restant à la suite de la première sélection.

- **Study Design** :

Nous avons inclus dans notre recherche toutes les études publiées ayant passé nos deux étapes de sélection.

Les critères d'inclusion que nous avons retenus pour se rattacher au sujet sont :

- Les essais cliniques contrôlés randomisés contre placebo ;
- L'évaluation du cannabidiol dans le traitement de la douleur.

Les critères que nous n'avons pas retenus pour se rattacher au sujet sont :

- articles basés uniquement sur le cannabis ;
- articles basés sur des pathologies différentes de la douleur (épilepsie, schizophrénie, anxiété...);
- articles basés uniquement sur le mésusage et l'addiction du cannabidiol ;
- articles dont les critères de jugement ne s'intéressaient pas à la douleur ;
- articles ne concernant ni le cannabidiol, ni la douleur ;
- articles basés uniquement sur des molécules dérivées du cannabis différentes du cannabidiol ;
- articles ne présentant pas de précisions (dosage, voie d'administration) sur l'utilisation du cannabidiol ;
- articles ne présentant pas de précisions (type, échelle d'évaluation) concernant la douleur ;
- articles issus d'une étude en cours de réalisation ou articles incomplets n'ayant pu être récupérés.

II.3. Stratégie de recherche

La recherche a été réalisée sur l'ensemble des bases de données disponibles sur le site de l'Université de Limoges (Unilim) dans la section médecine. Nous avons volontairement utilisé de nombreuses bases de données différentes afin d'élargir les recherches à un maximum de résultats dans le domaine. Les premières études réalisées sur le sujet étaient centrées sur le cannabis ou la marijuana sans inclure le cannabidiol ; ces articles ne mentionnant pas le cannabidiol, ils n'ont donc pas été retenus.

Il n'y a pas eu de restriction des articles en fonction de leur date de parution.

Toutes les recherches n'ont pas apporté de résultats par rapport aux critères de recherche sélectionnés.

Les bases retrouvant des résultats en accord avec les recherches sont les suivantes :

- SpringerLink
- Google Scholar
- Oxford University Press
- PubMed
- Nature
- ISTEEX (Information scientifique et technique d'excellence)
- BioMed Central
- Science Direct
- Scopus
- BASE (Bielefeld Academic Search Engine)
- DOAJ (Directory of Open Access Journals)
- PLOS one (Public Library of Science)
- EMBASE

- HAL (Hyper Article en Ligne)
- SAGE Journal
- Cambridge University Press
- Thèse.fr
- De Gruyter
- Cochrane Library
- BMJ (British Medical Journal)
- Clinical Key Student
- NEJM (New England Journal of Medicine)
- SUDOC (Système universitaire de documentation)
- DocDocPro
- CAIRN.info
- CISMef (Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française)
- John Libbey
- LISSa (Littérature Scientifique en Santé).

Nous avons décidé d'une restriction de langage dans notre recherche en sélectionnant uniquement des articles en anglais et en français.

Les mots-clés utilisés pour la recherche ont été :

- « **Cannabidiol** » ;
- « **Douleur** » traduit par « **pain** ».

Pour une recherche plus exhaustive, une recherche avancée a été réalisée si celle-ci était proposée par la base de données et tous les termes ont été utilisés. La recherche par MeSH terms a été réalisée si celle-ci était disponible avec les opérateurs booléens OR et AND pour combiner les mots-clés. Le terme « douleur » a été employé lorsque les bases de données étaient en français.

Le terme « CBD » n'a pas été inclus car ses résultats étaient plus restrictifs que le terme « cannabidiol » et n'a pas retrouvé d'article supplémentaire.

Les termes « cannabis » et « marijuana » n'ont pas été inclus afin de limiter les recherches dépassant plus de 1 000 résultats.

La consultation de ces bases a mis en évidence qu'il existait des revues de la littérature sur le cannabidiol dans des pathologies spécifiques (sclérose en plaques, lombalgies chroniques...), dans des douleurs spécifiques (douleurs cancéreuses, douleurs neuropathiques...) mais qu'il n'existait pas de revue de la littérature concernant le cannabidiol et son application dans l'ensemble des types de douleurs.

La gestion des sources et des références bibliographiques a été réalisée grâce au logiciel de traitement ZOTERO.

II.4. Sélection des études

La sélection des études s'est déroulée sur une période allant du 1^{er} décembre 2021 au 17 avril 2022.

Nous avons volontairement inclus tous les essais cliniques contrôlés randomisés contre placebo évaluant le cannabidiol du fait de la spécificité de la recherche et des études déjà réalisées sur le sujet.

Il n'y avait pas de restriction sur l'évaluation du CBD seul ou en association avec le THC, ni sur le type de douleur. Nous avons fait une restriction sur les études in vitro et chez l'animal afin de ne conserver que les études réalisées chez l'homme.

Une première lecture a été réalisée en tenant compte du titre des articles et de son rattachement au sujet de la recherche, ce qui a permis une sélection très large mais aussi d'éliminer les doublons dans le même temps.

Une deuxième lecture a été réalisée en tenant compte de tous les résumés des articles ayant passé la première sélection. À la suite de celle-ci, nous avons gardé tous les articles en rapport avec notre sujet.

Par la suite, tous les articles ont été lus et retenus ou non en fonction de leur rattachement au sujet.

À la suite de la lecture et à l'analyse de l'ensemble de ces articles, un nombre important d'essais cliniques randomisés contrôlés répondaient aux critères d'inclusion de l'étude. Il ressortait que certaines études ne comportaient pas de bras ou de phase évaluant l'effet du CBD seul et n'évaluaient l'effet potentiel du CBD qu'au travers d'une association THC-CBD. Ainsi, et afin de mieux centrer la revue de littérature sur la question de recherche, il a été décidé secondairement d'exclure les études n'intégrant pas dans leur protocole une méthodologie d'évaluation du CBD seul.

Après cette nouvelle restriction, les articles inclus dans notre analyse étaient composés d'essais cliniques contrôlés randomisés évaluant la molécule de cannabidiol (ou CBD) seule dans le traitement de la douleur.

II.5. Extraction des données

Pour chaque étude incluse, les informations suivantes ont été recherchées et collectées dans la grille de recueil figurant en Annexe 1 : premier auteur et année de publication, pays dans lequel l'étude a été réalisée, type de recherche (fondamentale/appliquée), type d'étude (descriptive/analytique, interventionnelle oui/non), type de design (rétro ou prospectif), durée de l'étude, aveugle du patient, forme pharmaceutique, type de douleur, type de pathologie, galénique utilisée, effets observés et significativité statistique si étudiée, remarques éventuelles.

II.6. Analyse des résultats

Les résultats des articles identifiés pour chaque base de données selon les critères de recherche ainsi que les combinaisons de mots-clefs et de connecteurs ont été présentés dans le tableau en Annexe 1.

Les données des différents articles ayant été sélectionnés ont été regroupées et comparées pour évaluer les critères suivants :

- Effets du cannabidiol sur la douleur en fonction du type de douleur ;
- Effets du cannabidiol sur la douleur en fonction de la pathologie concernée ;
- Effets du cannabidiol sur la douleur selon la forme thérapeutique employée.

III. Résultats

III.1. Sélection des références

Les effectifs d'articles retenus à chaque étape de la revue de littérature sont présentés dans le diagramme de flux suivant.

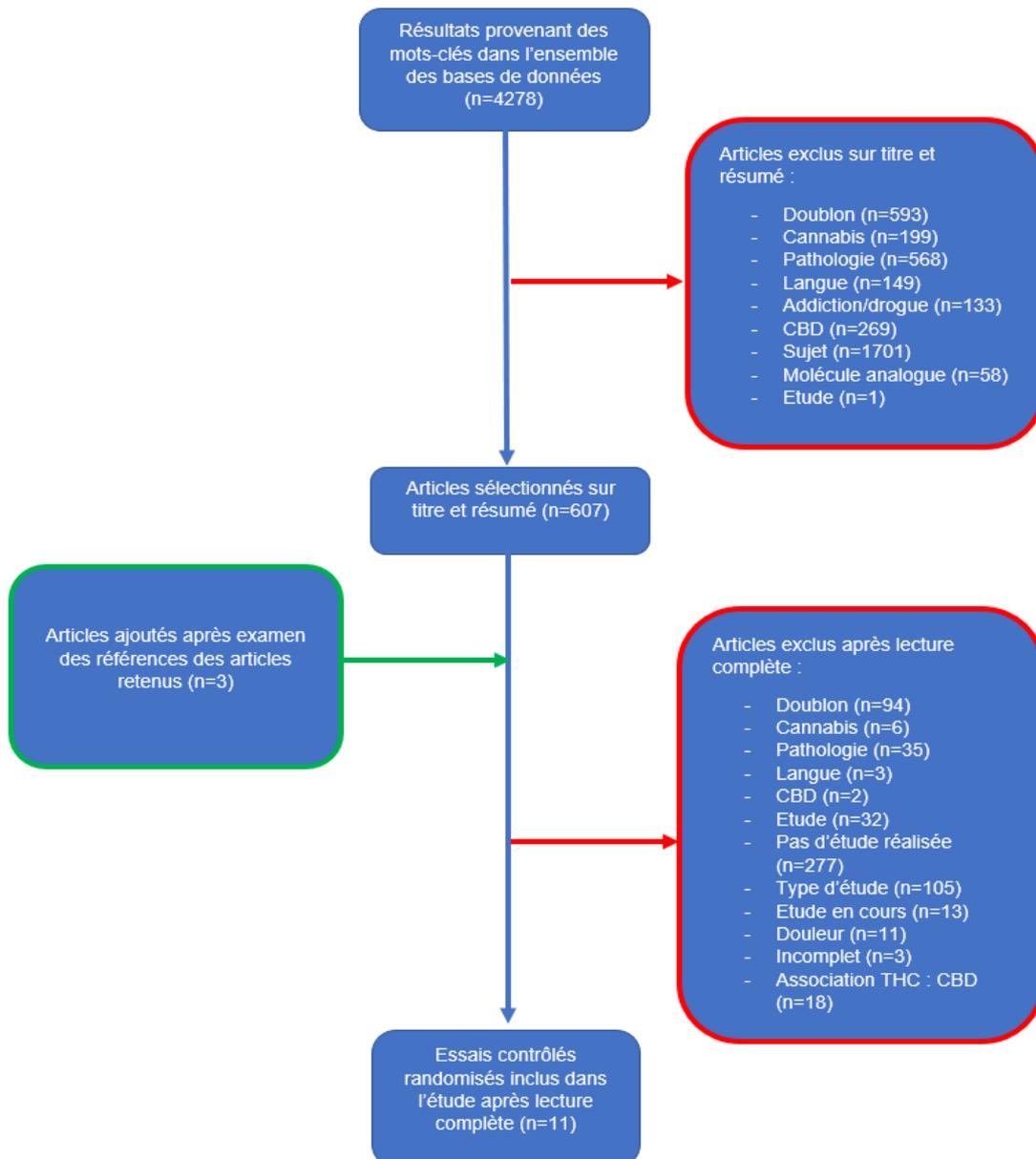


Figure 13 : Diagramme de flux de la sélection des études

Critères d'exclusions : **Addiction/drogue** → basés uniquement sur le mésusage et l'addiction du CBD ; **Association THC : CBD** → basés uniquement sur l'évaluation d'une association de THC et de CBD ; **Cannabis** → basés uniquement sur le cannabis ; **CBD** → dont les critères de jugement ne s'intéressaient pas à au CBD ; **Doublon** ; **Douleur** → dont les critères de jugement ne s'intéressaient pas à la douleur ; **Etude** → basés sur des études interventionnelles ne concernant pas des essais contrôlés randomisés ; **Etude en cours** → études en cours de réalisation ; **Incomplet** → articles incomplets n'ayant pu être récupérés ; **Langue** → rédigés dans une langue autre que l'anglais ou le français ; **Molécule analogue** → basés uniquement sur des molécules dérivées du cannabis différentes du cannabidiol ; **Pas d'étude réalisée** → ne concernant pas une étude interventionnelle ; **Pathologie** → basés sur des pathologies différentes de la douleur (épilepsie, schizophrénie, anxiété...) ; **Sujet** → ne concernant ni le cannabidiol, ni la douleur.

III.2. Détails des caractéristiques des études

Un tableau récapitulatif de l'ensemble des résultats est disponible en Annexe 2.

III.2.1. A placebo-controlled investigation of the analgesic effects, abuse liability, safety and tolerability of a range of oral cannabidiol doses in healthy humans (71)

Cette étude, publiée en 2021 et réalisée aux Etats-Unis par Caroline A. Arout et al., est une étude randomisée contre placebo avec une évaluation intra-sujet.

L'objectif principal était d'évaluer l'effet analgésique du CBD oral à des doses de 200, 400 et 800 mg contre placebo sur les douleurs aiguës expérimentalement induites chez des volontaires sains.

Pour cela, des volontaires sains de 21 à 50 ans ont été évalués au cours de quatre sessions de huit heures durant quatre semaines, en espaçant les sessions d'un minimum de cinq jours.

Les sessions étaient organisées de la manière suivante : les volontaires effectuaient un test au froid afin d'induire une douleur expérimentale aiguë et devaient évaluer leur douleur par une EVA 30 minutes avant le début de la prise du traitement. Ils recevaient une dose de CBD synthétique aux doses respectives de 0 (correspondant au placebo), 200, 400 ou 800 mg sous forme liquide pour une administration orale. Puis, ils réalisaient à nouveau les tests expérimentaux toutes les heures jusqu'à six heures après l'administration du traitement et en parallèle, ils évaluaient leur douleur toutes les 30 minutes également pendant une durée de 6 heures. Ces sessions étaient reproduites avec chaque dose de CBD ou avec le placebo.

Le test au froid consiste en l'immersion de la main gauche dans une eau à 37°C pendant trois minutes consécutives puis dans une eau à 4°C. Les patients devaient mentionner l'apparition des premières douleurs correspondant au seuil de douleur (mesuré en secondes) et devaient supporter celle-ci le plus longtemps possible ce qui correspondait à la tolérance à la douleur (mesurée en secondes). L'immersion à 4°C pour la mesure de la tolérance était arrêtée au bout de trois minutes pour limiter les lésions tissulaires pouvant être induites.

Immédiatement après le retrait de la main, les patients devaient noter l'intensité de la douleur par une EVA.

L'analyse statistique permettait d'évaluer la relation dose-effet du CBD. Le seuil, la tolérance et le niveau de douleur ont été évalués en comparant la valeur initiale aux valeurs obtenues au cours de l'étude. Les résultats des groupes CBD ont été comparés au groupe placebo pour chaque mesure effectuée et les résultats ont été considérés comme statistiquement significatifs pour un $p \leq 0.01$.

L'étude a été réalisée intégralement par 17 patients ; ceux-ci ne présentaient pas de différence démographique.

Le seuil de douleur a été augmenté significativement avec l'utilisation du CBD à une dose de 200 mg contre le placebo ($p < 0,001$). Le seuil de tolérance était augmenté pour une dose de CBD à 400 mg sans résultat statistiquement significatif associé et diminué pour une dose de 800 mg avec un résultat statistiquement significatif ($p < 0,01$).

La douleur était significativement plus intense pour l'EVA des trois doses de CBD comparées au placebo ($p < 0,001$ pour CBD 200 mg, $p < 0,01$ pour CBD 400 mg, $p < 0,001$ pour CBD 800 mg).

A propos des effets indésirables, les symptômes les plus fréquemment décrits étaient la léthargie (rapportée après 47 % des sessions) et les troubles gastro-intestinaux (rapportés après 18 % des sessions). Ces symptômes ne dépendaient pas de la dose de CBD administrée.

D'après les auteurs, cette étude est concordante avec d'autres résultats (Notcutt et al. et Schneider et al.) ne démontrant pas d'effet antalgique du CBD sur des douleurs expérimentalement induites (72,73).

La réalisation d'une étude intra-sujet a renforcé la puissance de cette étude pour un même nombre de sujets inclus.

Cependant, les auteurs ont mis en évidence plusieurs limites de cette étude. Le test au froid a pu limiter l'effet du CBD par un manque de reproductibilité de la douleur induisant une amélioration de la tolérance et une diminution du seuil sous placebo. Le manque de puissance de cette étude, associé à un effet placebo important pour trois des patients, a pu sous-estimer les effets du traitement par CBD.

Malgré un temps d'atteinte de la concentration maximale de CBD de trois heures dans le sang, son utilisation en une seule prise du CBD avant l'induction de la douleur a pu être insuffisante pour en évaluer l'effet, par manque d'imprégnation du traitement.

De plus, l'utilisation de CBD synthétique dans cette étude pourrait ne pas avoir les mêmes caractéristiques pharmacologiques sur les voies de la douleur que celles du CBD naturel, notamment par une affinité moindre pour le récepteur CB₁.

Cette étude n'a pas montré d'efficacité significative du CBD sous forme orale sur les douleurs aiguës expérimentalement induites chez des volontaires sains.

III.2.2. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms (74)

Cette étude, publiée en 2003 et réalisée au Royaume-Uni par Derick T Wade et al., est une étude préliminaire contre placebo en ouvert puis randomisée en crossover.

L'objectif principal était d'évaluer l'effet d'extrait de cannabis médical sous forme sublinguale sur des symptômes neurogènes résistants aux traitements standard.

Pour cela, les patients présentant des troubles neurologiques dont les symptômes ne répondaient pas aux traitements standards (concernant principalement les douleurs neuropathiques, la spasticité, les spasmes musculaires, la vessie neurologique ou les tremblements) ont été inclus dans l'étude. L'étude débutait par une période ouverte de deux semaines au cours desquelles les patients ont reçu un traitement sous forme de spray oral de THC : CBD, correspondant à une dose par spray de 2,5 mg de chaque molécule. Une titration contrôlée était réalisée le premier jour, puis les patients devaient la poursuivre jusqu'à l'obtention d'une dose optimale.

Après la phase ouverte, les patients ont poursuivi par une phase de traitement en crossover sur huit semaines constituées de deux périodes de quatre semaines d'utilisation d'un traitement parmi les quatre de l'étude (THC, CBD, THC : CBD, placebo).

La première semaine était réservée à la titration du traitement utilisé, c'est pourquoi les tests et évaluations étaient réalisés avant la mise en place du traitement et à la fin de chaque période de deux semaines (à partir des moyennes des EVA du 8^{ème} au 14^{ème} jour de chaque période).

La douleur était évaluée au cours de la période en ouvert et pendant le crossover. Une EN cotée de 0 à 10, 0 représentant l'absence de douleur et 10 la plus grande douleur imaginable, était réalisée pour la comparaison des résultats au début et à la fin de la période de crossover. En parallèle, quotidiennement au cours du crossover, l'EVA était réalisée et cotée de 0 à 100, 0 représentant la plus grande douleur imaginable et 100 l'absence de douleur.

Un traitement par THC : CBD était mis à disposition comme thérapeutique de secours au cours du crossover et les patients ne l'ayant pas utilisé ont été évalués à part. A la suite du crossover, les patients étaient invités à poursuivre le traitement actif par THC : CBD en phase ouverte.

Les trois traitements (THC, CBD et THC : CBD) étaient extraits du cannabis et se présentaient sous la forme d'un spray sublingual délivrant une dose de 2,5 mg de THC et/ou CBD par spray. La dose maximale autorisée était de 120 mg par 24 heures.

Toutes les données collectées ont été analysées. L'analyse statistique était comparative (entre les groupes et entre les valeurs finales et initiales) avec un seuil de significativité bilatéral à 5 %.

L'étude a débuté avec 24 patients et 21 ont été randomisés pour la phase de crossover ; les résultats d'un patient n'ont pas pu être inclus. Sur le plan démographique, il s'agissait majoritairement d'hommes et la moyenne d'âge était de 48 ans. Parmi les pathologies représentées et la distribution des symptômes, il y avait 14 patients atteints de sclérose en plaques, quatre patients présentant une lésion médullaire, un patient avec une lésion du plexus brachial avec douleurs neuropathiques et un patient avec des douleurs du membre fantôme ; 13 patients présentaient des douleurs, 17 des spasmes, neuf de la spasticité, 11 une vessie neurologique et huit des tremblements. Parmi les 20 patients ayant réalisé la période de crossover, 12 d'entre eux n'ont pas utilisé le traitement de secours ou en quantités négligeables. Les caractéristiques démographiques des groupes ayant utilisé ou non le traitement de secours étaient similaires.

Au cours des tests réalisés à deux semaines durant le crossover, il y a eu une amélioration des douleurs dans les groupes CBD, THC et THC : CBD comparé au placebo sans différence significative. Cela correspond à un score EN de 5,6 initial, de 3,5 durant la phase ouverte (traitement par THC : CBD), de 3,8 dans le groupe CBD, de 3,5 dans le groupe THC, de 3,9 dans le groupe THC : CBD et de 4,4 dans le groupe placebo.

L'évaluation de la douleur par l'EVA au cours du crossover était en faveur des traitements par CBD et THC avec une amélioration significative comparés au placebo. Ces résultats correspondent aux scores de 54,8 dans le groupe CBD ($p < 0,05$), 54,6 dans le groupe THC ($p < 0,05$) et 44,5 dans le groupe placebo.

Le nombre de sprays parmi les patients ayant utilisé le traitement de secours était en moyenne de 9,4 durant la phase ouverte, de 8,9 dans le groupe CBD, de 9,4 dans le groupe THC, de 8,8 dans le groupe THC : CBD et de 9.9 dans le groupe placebo. Une augmentation du nombre de sprays de 30 % était constatée dans le groupe placebo (12,5 sprays par jour) chez les patients n'ayant pas utilisé le traitement de secours.

A propos des effets indésirables, la sécheresse et l'engourdissement de la bouche étaient les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés après la « toxicité » du traitement présente chez 9 patients au cours de la période ouverte. Le groupe CBD a présenté un nombre inférieur d'effets indésirables (7 sur 21) comparé au placebo et aux autres traitements.

Les auteurs ont mis en évidence plusieurs limites. Tout d'abord, la période de la phase ouverte et la mise à disposition d'un traitement de secours par THC : CBD ont pu limiter l'effet des thérapeutiques utilisées au cours de la période de crossover.

La population de l'étude était également hétérogène concernant les pathologies et les symptômes représentés et le nombre de doses pouvant être utilisées était très variable.

De plus, l'utilisation d'échelles différentes avec l'EVA et l'EN a multiplié les comparaisons et a pu augmenter le risque α ce qui a potentiellement induit des résultats significatifs pouvant être liés au hasard.

Enfin, les patients recrutés étaient volontaires et pouvaient se considérer comme étant plus favorablement répondeurs aux extraits de cannabis médical ce qui a pu favoriser la réponse aux traitements.

Cette étude a été conçue par les auteurs comme une étude pilote afin de réaliser des études de cohorte à plus grande échelle. Elle a montré une efficacité significative du traitement par spray oral de CBD et de THC dans le traitement de douleurs résistantes aux traitements dans des pathologies neurologiques.

III.2.3. Effect of cannabidiol chewing gum on perceived pain and well-being of irritable bowel syndrome patients: a placebo-controlled crossover exploratory intervention study with symptom-driven dosing (75)

Cette étude, publiée en 2021 et réalisée aux Pays-Bas par Anne-Claire B. van Orten-Luiten et al., est une étude randomisée contre placebo en crossover dénommée « CANDidate study ».

L'objectif principal était d'évaluer l'effet du cannabidiol sous forme de chewing-gum dans le traitement des douleurs abdominales chez les patients présentant un Syndrome de l'Intestin Irritable (SII).

Pour cela, les patients de 18 à 65 ans ayant un diagnostic de SII et présentant une EVA ≥ 4 durant au moins trois périodes par semaine étaient randomisés et devaient réaliser l'étude sur une durée totale de huit semaines. Ils ont été randomisés en deux groupes, le groupe 1 débutait avec le traitement par CBD puis le placebo et le groupe 2 débutait par le placebo. L'étude consistait en une semaine d'initiation puis deux périodes de traitement ou de placebo de trois semaines, séparées par une semaine de washout.

Au cours des périodes douloureuses, les patients devaient évaluer leur douleur (dont le score était $\geq 4/10$) par une EVA avant la prise du traitement puis 30 minutes après la prise ; la différence des deux scores correspondait à la différence de douleur intra-individuelle. Les patients devaient également distinguer les douleurs liées au SII des autres douleurs abdominales perçues.

Le traitement était sous la forme de chewing-gum contenant 50 mg de CBD. Les patients ne devaient utiliser le traitement que s'ils ressentaient une douleur ≥ 4 d'après l'EVA réalisée.

Puis ils devaient mâcher le chewing-gum pendant une durée de 30 minutes avec un maximum de six chewing-gums par jour.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé a priori. L'inclusion de 40 patients par groupe permettait de détecter une différence de 20 % (correspondant à une variation de l'EVA de 2 points), avec une puissance de 80 %, un seuil significatif de 5 % en bilatéral, et une différence d'écart-type de l'EVA de 4 points. Le calcul du nombre de sujets nécessaire était donc de 32 au total. Avec un taux d'abandon estimé à 25 %, le nombre de sujets à recruter était de 40.

L'effet du traitement était évalué en comparant la différence intra-individuelle de l'effet sur la douleur après l'utilisation du CBD (comparaison de moyennes).

Concernant l'étude, 411 patients ont été recrutés et 266 remplissaient les critères d'inclusion. Parmi ces patients, 40 étaient volontaires et ont été randomisés et 32 patients ont réalisé l'ensemble de l'étude.

Les patients étaient uniquement des femmes avec un âge moyen de 31 ans.

Au cours de l'étude, la fréquence d'utilisation du traitement était inférieure à un chewing-gum par jour avec une moyenne pour le CBD de 18,2 chewing-gums pendant trois semaines et de 17 chewing-gums dans le groupe placebo.

Il n'y avait pas de différence significative entre le placebo et le traitement dans le soulagement des douleurs avec une réduction de l'EVA de 0,1 point entre les groupes (IC 95 % de -0,3 à 0,5, $p = 0,61$). L'analyse en sous-groupe était en faveur d'un effet amoindri dans le groupe ayant débuté par le placebo avec une diminution de l'EVA de 0,4 point (IC 95 % -0,2 à 1, $p = 0,16$).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes 1 et 2 et entre les périodes d'intervention concernant l'effet du traitement ($p = 0,12$ et $p = 0,08$ respectivement).

A propos des effets indésirables, cinq patients ont présenté une ingestion d'air inconfortable associée à la prise du traitement. Il n'y a pas eu d'autre effet indésirable décrit au cours de l'étude.

Les auteurs ont mis en évidence plusieurs limites. L'utilisation du chewing-gum n'a pas été réalisée à la demande et les patients l'ont moins utilisé par manque de praticité dans l'usage quotidien, ce qui a probablement entraîné une sous-estimation de l'effet des traitements. Les différences de résultats et les variations intra et inter-individuelles ont pu masquer l'effet potentiel des traitements pour le SII.

L'utilisation d'une EN aurait permis une évaluation plus clinique de la douleur et son association avec une EVA aurait pu amener à une mesure plus sensible des douleurs abdominales. Les taux de CBD utilisés étaient relativement faibles (50 mg à 300 mg par jour) comparés aux autres études (100 mg à 800 mg par jour) ce qui a pu limiter l'effet de la molécule sur les douleurs abdominales.

C'est la première étude randomisée contre placebo évaluant le CBD dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable. Cette étude n'a pas montré d'efficacité significative du CBD sous forme de chewing-gum dans le traitement et dans la diminution de l'intensité des douleurs abdominales chez des patients présentant un syndrome de l'intestin irritable.

III.2.4. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: Result from 34 'N of 1' studies (72)

Cette étude, publiée en 2003 et réalisée au Royaume-Uni par William Notcutt et al., recense les résultats de 34 'N-of-1' études* concernant l'efficacité, la tolérance et la sécurité des cannabinoïdes (THC, CBD, THC : CBD) chez des patients atteints de douleurs chroniques.

* Sur le plan réglementaire cette étude n'est pas considérée comme un essai clinique par son protocole car elle est observationnelle. Cependant, la réalisation d'une série de 'N-of-1' identiques sur plusieurs patients peut être considérée comme faisant partie de la recherche clinique et de ses contraintes légales (76).

Le type d'étude 'N-of-1' est mené à l'échelle du patient pour évaluer l'efficacité d'un traitement de manière objective et est souvent employé pour des pathologies chroniques (76,77). Dans ces études, le patient est son propre témoin et reçoit le traitement ou le placebo au cours de périodes successives aléatoires. Elles reprennent les caractéristiques des essais cliniques contrôlés randomisés en double aveugle et font partie de la recherche clinique lorsqu'elles sont réalisées en séries comme dans le cas de cette étude.

L'objectif principal de l'étude était d'identifier la fenêtre thérapeutique de trois extraits de cannabis médical (THC, CBD et THC : CBD).

Les objectifs secondaires étaient multiples. L'un d'eux était d'évaluer l'effet de trois extraits de cannabis médical de compositions différentes chez des patients atteints de douleurs chroniques réfractaires ou présentant une anomalie neurologique. Les autres objectifs étaient d'étudier la sécurité et la tolérance pour ces trois extraits et de déterminer les approches à adopter pour des études plus approfondies et détaillées.

Pour cela, les patients de plus de 18 ans atteints de douleurs chroniques stables avec une faible réponse aux différentes thérapeutiques ont débuté une période de rodage de THC : CBD à la suite d'une évaluation initiale pendant deux semaines. Cette période était ouverte et durait deux semaines. Au cours de cette période, les patients devaient évaluer leurs deux symptômes ou sites de douleur les plus invalidants (S1 et S2) par une échelle EVA de un à cinq, trois fois par jour pour chaque symptôme. Les patients ayant présenté un bénéfice au cours de cette période étaient invités à participer à la seconde partie de l'étude.

Cette deuxième partie se déroulait sur huit semaines sous la forme d'une étude contrôlée randomisée contre placebo en crossover.

Les patients ont été randomisés pour chaque molécule (THC, CBD, THC : CBD ou placebo) pendant une semaine sur deux périodes de quatre semaines consécutives. Une titration était effectuée de manière similaire à la phase ouverte le premier jour de chaque semaine au cours de la première période de quatre semaines.

Les patients ayant une consommation illicite régulière de cannabis dans un but thérapeutique avaient la possibilité d'utiliser le spray THC : CBD comme thérapeutique de secours pendant le crossover pour éviter la reprise d'une consommation régulière au cours de l'étude. Ces patients faisaient partie du groupe CRM (THC : CBD Rescue Medication) alors que les autres patients appartenaient au groupe NoRM (No Rescue Medication).

Le traitement était composé d'extraits de plants de cannabis clonés et standardisés contenant plus de 95 % du cannabinoïde sélectionné. Les cannabinoïdes étaient préparés sous forme de spray sublingual de 0,1mL pouvant délivrer 2,5 mg de THC, 2,5 mg de CBD, 2,5 mg de THC + 2,5 mg de CBD (THC : CBD) ou du placebo.

Cette étude était initialement observationnelle et les données de chaque patient étaient évaluées individuellement. Les données de chaque patient ont été colligées et décrites par l'étude des médianes et des intervalles interquartiles des EVA à différents temps de recueil de la phase observationnelle.

Concernant les résultats, 34 patients ont réalisé l'intégralité de l'étude ; ils étaient constitués de 67 % de femmes et d'une majorité de patients atteints de sclérose en plaques, soit 47%. Les patients ont été analysés en deux groupes : sept patients dans le groupe CRM et 24 patients dans le groupe NoRM (3 patients ayant été exclus ou s'étant retirés).

Les détails démographiques, les pathologies des patients, leurs principales douleurs et leur groupe d'analyse sont décrits dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Données démographiques de l'étude de William Notcutt et al.

No.	Sex	Age	Diagnosis	Years	Site of pain/ symptom (S1)	Site of pain/ symptom (S2)	Prev cann. use*	Rescue CBME**	Global outcome***
1	M	51	MS	12	Lumbar pain	Leg spasms	3	CRM	2
2	M	43	Spinal cord tethering, laminectomy	13	Low lumbar pain	Posterior leg pain (L)	3	CRM	3
3	F	58	MS	6	Thigh pain (L) & spasms	Hip pain (L)	2	CRM	3
4	M	55	Low back, sciatica, post laminectomy	36	Lumbar pain	Posterior leg pain (B)	3	CRM	2
5	F	53	MS	11	Whole leg pain	Neck, arm (L) pain	2	CRM	2
6	F	52	MS	15	Knee pain (B)	Head, face (L) pain	1	CRM	0
7	F	33	Disc degeneration, laminotomy x 2	3.5	Posterior thigh (R)	Low back pain	0	NoRM	1
8	F	44	MS, post cystectomy, ileostomy	18	Urethral pain	Pelvic floor pain	1	NoRM	3
9	F	51	MS	7	Thigh (L), lower legs pain	Chest tightness	N	None	X
10	F	50	MS	1.5	Leg pain (R)	Right leg spasm	1	None	X
11	F	53	Spinal fusion	18	Posterior leg pain (B)	Low back pain	2	NoRM	3
12	F	55	MS	10	Lower leg pain	Lumbar pain	0	NoRM	0
13	F	32	Degenerative Disc, post laminotomy	6	Leg (B) pain	Back pain	0	NoRM	2
14	M	64	Paraplegia, AV malformation of cord	10	Leg pain (B)	Foot (R) stabbing pain	1	NoRM	2
15	F	46	MS	13	Leg pain	Sacro-iliac pain	0	None	3
16	M	41	MS	10	Leg spasms	Bladder urgency	1	NoRM	3
17	F	41	MS	23	Leg spasms	Hip pain (R)	1	NoRM	2
18	M	50	Brachial Plexus Avulsion injury	14	Arm (R) aching pain	Arm, shooting pains	0	NoRM	1
19	M	48	Femoral Plexopathy from phenol inj.	7	Lumbar pain	Leg, scrotum (L) pain	2	NoRM	2
20	F	30	Laminectomy L1-5 x 2	9	Lumbar pain	Leg (L) pain	0	NoRM	1
21	F	46	MS	3	Retro-orbital pain (B)	Arm (R) pain	1	NoRM	3
22	M	53	MS	4	Legs spasticity	Leg (B) pain	1	NoRM	1
23	M	48	Myopathy	4	Leg (B) pain	Upper arms	3	NoRM	2
24	F	35	CRPS1 post ankle trauma	9	Ankle (R) aching pain	Ankle (R) stabbing pain	0	NoRM	1
25	F	26	CRPS1	4	Neck, arm ache	Neck, scapula shooting pain	N	NoRM	1
26	F	41	Polyarthralgia	20	Spinal pain	Knee pain (B)	2	NoRM	0
27	F	26	Disc degeneration, post discectomy	5.5	Lumbar pain	Posterior leg pain (L)	0	NoRM	1
28	F	47	MS	7	Neck, thorax pain	Arm pain (R)	0	NoRM	2
29	F	56	Radiculopathy, cervical fusion	11	Arms, C5-8 pain	Inter-scapular pain	0	NoRM	2
30	F	44	Diffuse systemic Atrophy	11	Jaw pain	Tremor in limbs	2	NoRM	2
31	F	50	MS	10	Neck pain	Lower leg pain (B)	0	NoRM	2
32	F	66	MS	3	Leg pain (B)	Hand pain (B)	0	NoRM	0
33	M	62	Massive Trauma Left Arm	26	Lateral forearm pain (L)	Wrist allodynia (L)	1	NoRM	1
34	M	38	Stiff Man Syndrome	15	Hands, wrists pain	Buttocks, hips pain	3	CRM	2

MS = Multiple Sclerosis; CRPS = Complex Regional Pain Syndrome; R = Right; L = Left; B = Bilateral.
 *Previous medicinal cannabis use: 3 = frequent, 2 = sometimes, 1 = occasional, 0 = none, N = nabilone.
 **Rescue CBME: CRM = Rescue CBME group; NoRM = No Rescue CBME group; None = others.
 ***Global Outcome: 3 – Substantial; 2 – Moderate; 1 – Some; 0 – No Benefit; X – Didn't complete.

Au cours des deux semaines de rodage (THC : CBD), 16 patients ont présenté une diminution de plus de 50 % de l'EVA pour au moins l'un des deux principaux sites de douleur et parmi eux, 10 patients ont présenté une diminution de plus de 50 % de l'EVA pour les deux principaux sites de douleur.

Au cours de la période en crossover, dans le groupe NoRM, il existait une différence statistiquement significative entre les médianes des quatre traitements (placebo, CBD, THC et THC : CBD), pour S1 (p < 0,001), respectivement 5,9 (2,8-7,3), 5,45 (3,6-7,4), 4,63 (1,74-6,06) et 4,4 (2,6-5,8) et pour S2 (p < 0,001), respectivement 4,98 (2,61-7,50), 5,03 (3,16-6,88), 4,08 (1,33-5,43) et 4,28 (2,33-5,51) ; les traitements par THC et THC : CBD présentaient des différences statistiquement significatives par rapport au placebo pour S1 (respectivement p < 0,05 et p < 0,01) et pour S2 (p < 0,001 et p = 0,054) malgré la correction de Bonferroni.

Parmi les 24 patients du groupe NoRM, neuf ont présenté une diminution de plus de 50 % de l'EVA pour l'un des deux principaux sites de douleur (dont trois avec le CBD seul) et 14 ont constaté un contrôle équivalent ou plus efficace que le traitement par THC : CBD initial pour le contrôle de leur douleur (dont quatre avec le CBD seul). Aucun patient n'a trouvé le placebo aussi efficace que le traitement initial par THC : CBD.

Les traitements ont été utilisés avec une moyenne de 5 à 10 sprays par jours avec une moyenne plus élevée dans le groupe placebo sans différence importante retrouvée entre les groupes.

A propos des effets indésirables, sept ont été évalués : sècheresse buccale, vertige, crise d'angoisse, somnolence, hallucination, distorsion du temps et sensation d'euphorie (« high »). Parmi les trois effets indésirables les plus fréquents (sècheresse buccale, somnolence et euphorie), la prévalence dans le groupe CBD était inférieure aux autres groupes notamment concernant l'euphorie.

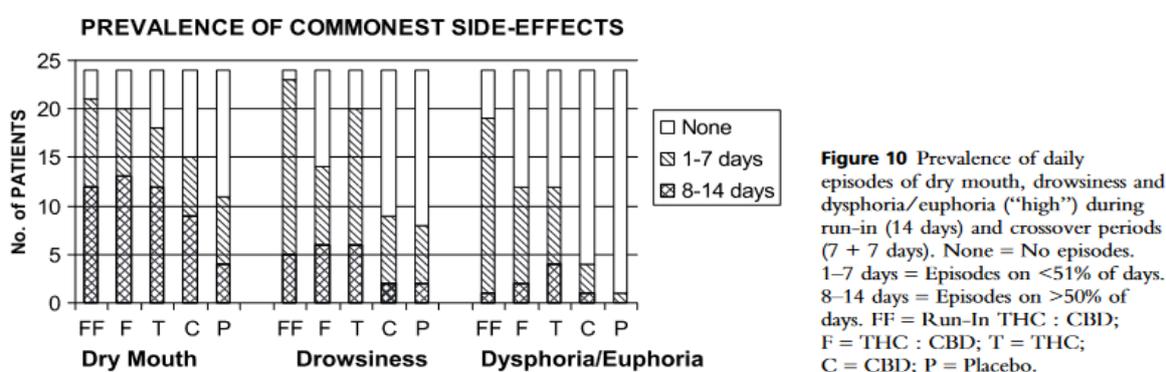


Figure 14 : Prévalence des effets indésirables dans l'étude de William Notcutt et al.

D'après les auteurs, le design de l'étude ('N-of-1') a permis la comparaison des différentes thérapeutiques chez des patients présentant des pathologies et des critères démographiques hétérogènes.

Ils ont mis en évidence plusieurs limitations. Cette étude était la première utilisant les cannabinoïdes sous forme sublinguale et la forte attente des patients a pu induire une surestimation de l'effet des traitements. La durée d'une semaine par traitement était très brève, elle aurait pu être étendue au détriment de la durée de l'étude ou un des traitements aurait pu ne pas être étudié. Aucun washout n'a été effectué malgré la longue demi-vie des cannabinoïdes (comparé à l'effet clinique), ce qui a pu modifier les résultats obtenus au cours de la phase de crossover.

L'absence de résultats significatifs obtenus avec le CBD seul pourrait être liée à la faible diversité de douleurs évaluées et/ou à la nécessité de l'utilisation de doses de CBD plus élevées.

Il s'agissait de la première étude évaluant de manière concomitante l'utilisation de cannabinoïdes et leur voie d'administration.

Cette étude n'a pas montré d'efficacité significative du CBD seul dans le traitement des douleurs chroniques réfractaires ou présentant une anomalie neurologique. Cependant, elle a montré une efficacité significative dans le traitement de la douleur chronique de l'utilisation du THC et du CBD : CBD et une bonne adéquation à cet usage des modalités d'utilisation de la présentation sous forme de spray oral.

III.2.5. Low-dose cannabidiol is safe but not effective in the treatment for Crohn's disease, a randomized controlled trial (78)

Cette étude, publiée en 2017 par Timna Naftali et al., a été réalisée entre 2011 et 2012 au Centre Médical de Meir en Israël. C'est une étude randomisée contre placebo, monocentrique.

L'objectif principal était d'évaluer un traitement par CBD sur l'activité de la maladie de Crohn.

L'activité de la maladie de Crohn était appréciée via le score CDAI. Pour rappel, le score CDAI, score d'activité de la maladie de Crohn, est composé de huit éléments où les douleurs abdominales font partie des trois items d'auto-évaluation. Un score inférieur à 150 correspond à une maladie inactive, compris entre 150 et 450 à une maladie active et supérieur à 450 à une maladie sévère (79). Ce score est le plus utilisé dans les essais cliniques pour évaluer l'activité de la maladie de Crohn que ce soit à partir du score CDAI ou du score Harvey-Bradshaw index (HBI, forme simplifiée du CDAI) (80).

Pour cela, des patients de plus de 20 ans ayant une maladie de Crohn avec un CDAI compris entre 200 et 450 points résistante à au moins une des thérapeutiques usuelles ont été randomisés par blocs pour obtenir un ratio de 1 : 1 entre les groupes, puis ils prenaient le traitement deux fois par jour pendant huit semaines consécutives. Des évaluations du CDAI étaient programmées avant le traitement puis à 2, 8 et 10 semaines.

Le traitement était du CBD issu de haschisch libanais (contient environ 5 % de CBD) qui avait été cristallisé et purifié à 99,5 %. La dose sélectionnée était de 20 mg/kg avec une prise en sublingual et les patients avaient pour consigne de prendre 2 mL de traitement en sublingual deux fois par jour (pour un poids moyen de 63 kg) ce qui correspondait à une dose poids de 0,3 mg/kg/j.

Les résultats ont été présentés sous la forme de moyennes \pm écart-type pour les variables quantitatives et de pourcentages pour les résultats catégoriels. L'analyse principale reposait sur la comparaison entre les groupes de la différence moyenne du score CDAI entre les valeurs initiales et à huit semaines (test t de Student) et la recherche d'une différence statistique entre les valeurs initiales et finales au sein d'un même groupe. Les valeurs de p inférieures à 0,05 étaient considérées comme significatives.

Concernant l'étude, 21 patients ont été recrutés et parmi eux, 19 patients ont été randomisés et ont réalisé l'ensemble de l'étude. Les groupes étaient comparables sur le plan démographique avec une durée moyenne de la maladie de Crohn de 11,8 ans. 14 patients avaient reçu un traitement par thiopurine, quatre par méthotrexate, 11 par anti-TNF α .

Le score CDAI moyen au début de l'étude était de 337 \pm 108 dans le groupe CBD et de 308 \pm 106 dans le groupe placebo mais sans significativité statistique. A la fin de l'étude, il était de 220 \pm 122 dans le groupe CBD et 216 \pm 121 dans le groupe placebo (p = 0,9), ce qui correspond à une différence moyenne de 117 \pm 130 et 91 \pm 81 (p = 0,6) respectivement.

Une rémission complète (CDAI \leq 150) a été constatée pour quatre patients dans le groupe CBD et trois patients dans le groupe placebo.

A noter, une différence statistiquement significative de la prévalence du tabagisme entre les deux groupes (six fumeurs dans le groupe traitement et aucun dans le groupe placebo, $p > 0,05$).

A propos des effets indésirables, ils ne présentaient pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés étaient les céphalées, la somnolence, les vertiges et les nausées.

Les auteurs ont mis en évidence plusieurs limites. Malgré les nombreux résultats observés de l'activité anti-inflammatoire du CBD dans des études in vitro, ces résultats pourraient ne pas avoir d'effet clinique suffisamment important chez l'homme.

L'utilisation de CBD seul plutôt qu'une combinaison de CBD et de THC a pu limiter la diminution du score CDAI par l'absence de synergie entre les deux molécules et donc d'un effet renforcé. De plus, l'utilisation de faibles doses de CBD et l'utilisation d'une forme sublinguale (forme moins active que l'inhalation de fumée) ont pu être insuffisantes pour mettre en évidence l'efficacité de la molécule.

La faible puissance de l'étude a également pu limiter la possibilité de mettre en évidence une différence entre les deux groupes de l'étude. Dans le groupe CBD, 4 patients sur 10 ont présenté une rémission et les auteurs ont constaté que dans ce même groupe, six patients étaient fumeurs alors que cette caractéristique, non-présente dans le groupe placebo, est connue pour avoir un effet délétère sur la maladie de Crohn, ce qui a encore limité l'effet du traitement.

Cette étude n'a pas montré d'efficacité significative du CBD à faible dose sous forme sublinguale dans le traitement de la maladie de Crohn comparé au placebo.

III.2.6. Myorelaxant effect of transdermal cannabidiol application in patient with TMD: a randomized, double-blind trial (81)

Cette étude, publiée le 6 novembre 2019 par Aleksandra Nitecka-Butcha et al., a été réalisée du 1^{er} janvier 2018 au 1^{er} janvier 2019 en Pologne. C'est une étude randomisée contre placebo, en groupes parallèles et en double aveugle.

L'objectif principal était d'évaluer l'effet antalgique et myorelaxant du CBD dans le traitement des douleurs myofaciales chez des patients présentant des troubles temporo-mandibulaires.

Pour cela, des patients de 18 à 60 ans présentant des troubles temporo-mandibulaires ont été randomisés dans deux groupes (le groupe CBD ou groupe 1 et le groupe placebo ou groupe 2) et ont réalisé 14 jours de traitement dans leur groupe respectif. Une évaluation de la douleur par une EVA (notée VAS I au début de l'étude et VAS II pour l'évaluation après le traitement) et de l'activité électromyographique (EMG) des masséters était réalisée avant la prise du traitement et après les 14 jours de l'étude.

Le traitement était du CBD sous forme de pommade comportant 2 g de CBD (environ 1,46 % de CBD), 5 g de Cholestérol sous forme de pommade et 3 g d'eau purifiée. Cette pommade devait être appliquée deux fois par jour sur chaque masséter.

Un calcul du nombre de sujets nécessaires pour des puissances de 95 % et de 99 % et une significativité statistique à 0,05 a été réalisé a priori. L'analyse principale reposait sur une comparaison par groupe entre les valeurs finales et initiales de l'EVA moyenne (test t de Student, test de Wilcoxon et sign test) et une comparaison de la moyenne de l'EVA finale entre les groupes (test t de Student, test de Wald-Wolfowitz et test de Mann-Whitney).

Concernant l'étude, 87 patients avaient été sélectionnés dans le service des troubles temporo-mandibulaires et 60 patients ont finalement été randomisés dans les groupes 1 et 2 (30 dans chaque groupe). La moyenne d'âge des patients était de 23,2 et de 22,6 ans respectivement sans différence démographique statistiquement significative entre les groupes.

La diminution de l'EVA de l'intensité de la douleur était statistiquement significative dans le groupe CBD (groupe 1) avec un score initial de 5,6 ($\pm 1,38$) et un score de 1,67 ($\pm 1,44$) à la fin du traitement ce qui correspond à une diminution de 70,2 %. Cette différence était statistiquement significative pour le test t de Student, le test de Wilcoxon et le sign test avec $p < 0,000001$, $p = 0,000003$ et $p < 0,000001$. Cette différence était également significative dans le groupe placebo (groupe 2) avec une valeur initiale de 5,1 ($\pm 1,27$) et un score de 4,6 ($\pm 1,59$) à J14 correspondant à une diminution de 9,81 % ($p = 0,011$, $p = 0,02$, $p = 0,02$ respectivement pour les trois tests sus-mentionnés).

La différence des valeurs de l'EVA entre les deux groupes à la fin de l'étude (1,67 ($\pm 1,44$) dans le groupe 1 vs 4,6 ($\pm 1,59$) dans le groupe 2) était statistiquement significative pour le test t de Student, le test de Wald-Wolfowitz et le test de Mann-Whitney avec $p < 0,00001$, $p = 0,000159$ et $p < 0,000001$ respectivement.

Aucun effet indésirable n'a été relevé au cours de l'étude.

Les auteurs n'ont pas évoqué distinctement de limites à cette étude concernant l'évaluation de la douleur. Ils ont évoqué les difficultés et la biodisponibilité du CBD sous forme de pommade comparée aux formes existantes pour l'établissement de futures études.

Il s'agit de la première étude réalisée sur l'application locale de CBD dans le traitement des troubles temporo-mandibulaires. Elle a montré une efficacité significative du CBD sous forme de pommade dans le traitement des douleurs myofaciales dans le cadre des troubles temporo-mandibulaires.

III.2.7. Pain response to cannabidiol in induced acute nociceptive pain, allodynia, and hyperalgesia by using a model mimicking acute pain in healthy adults in a randomized trial (CANAB I) (73)

Cette étude, publiée en 2022 par Tobias Schneider, Markus Dieterle et al., a été réalisée de novembre à décembre 2019 à l'Université de Bâle en Suisse. C'est une étude randomisée contre placebo, monocentrique, en crossover.

L'objectif principal était d'étudier l'effet du CBD dans le traitement des douleurs aiguës expérimentalement induites chez des patients en bonne santé.

La comparaison principale portait sur l'évaluation de l'effet de 800 mg de CBD comparé au placebo sur la douleur (évaluée par la moyenne des scores de douleurs) entre la 70^{ème} et la 130^{ème} minute. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'effet de 800 mg de CBD comparé au placebo dans la diminution entre la 70^{ème} et la 130^{ème} minute de l'hyperalgésie et de l'allodynie mesurée par la surface moyenne.

Pour cela, des volontaires de plus de 18 ans en bonne santé ont été randomisés par bloc de quatre et devaient participer à deux séries de tests et de prise de traitement, séparés par un minimum de deux semaines de washout.

Chaque série d'évaluation était composée de deux tests de douleur aiguë électrique induite selon le modèle de Kopert par activation des fibres C mais également A δ pour mimer une neuro-inflammation. Ce modèle permettait une évaluation concomitante de la douleur évoquée et de la sensibilisation centrale induisant une allodynie et une hyperalgésie secondaire.

L'intensité de la stimulation était augmentée progressivement jusqu'à l'obtention d'une EN de la douleur à 6 points puis calibrée pendant 15 minutes.

Une fois l'EN de 6 points atteinte, les patients prenaient le traitement correspondant à leur groupe d'attribution. Puis après 60 minutes, ils étaient soumis à une nouvelle stimulation identique à celle calibrée auparavant pour une durée de 70 minutes. Ils devaient évaluer leur douleur, l'hyperalgésie et l'allodynie toutes les 10 minutes au cours de cette période.

Pour les mesures secondaires, l'hyperalgésie était mesurée à l'aide d'un filament de von Frey et l'allodynie à l'aide d'un coton-tige en périphérie de la stimulation.

Le traitement était constitué de 800 mg de CBD dans 8 mL d'huile pour une administration orale.

L'analyse statistique de l'étude a comporté un calcul a priori du nombre de patients nécessaires : un total de 20 patients permettait pour de détecter une diminution de la douleur moyenne dans le temps de 20 % avec une puissance de 90 %, un seuil de significativité de 5 % et un taux d'abandon de 10 %.

L'analyse principale reposait sur une comparaison des scores de l'EN et des surfaces des zones d'allodynie et d'hyperalgésie (test t de Student apparié).

Concernant cette étude, 20 patients ont été recrutés et 19 patients ont été analysés. Les groupes ne présentaient pas de différence démographique statistiquement significative.

L'étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les groupes concernant les résultats des moyennes des scores de l'EN (5,2 pour le CBD et 5,3 pour le placebo, $p = 0,928$), de l'hyperalgésie (23,9 cm² pour le CBD et 27,4 cm² pour le placebo, $p = 0,597$) et de l'allodynie (16,6 cm² pour le CBD et 17,3 pour le placebo, $p = 0,884$).

A propos des effets indésirables, un état de présyncope a été déclaré chez une femme dans le groupe CBD nécessitant son exclusion de l'étude. Il n'y a pas d'autres effets indésirables recensés au cours de l'étude.

D'après les auteurs, la réalisation d'une étude standardisée avec un modèle d'évaluation de la douleur reconnue et la comparabilité des groupes avaient renforcé et favorisé la comparaison de l'effet des substances.

Cependant, ils ont mis en avant quelques limites. La durée d'évaluation fixée à 130 minutes après l'application du CBD a pu être trop courte pour établir complètement son effet clinique. De plus, la dose de CBD, sa forme orale induisant une diminution de la biodisponibilité et le choix d'une dose unique ont pu limiter les effets observés.

Enfin, la douleur a été évaluée chez des personnes en bonne santé et non chez des patients nécessitant un traitement antalgique ce qui peut limiter la transposition des résultats à la population cible.

Les doses de CBD n'avaient pas été répétées car une utilisation était envisagée pour des prémédications avant une anesthésie ou la prise en charge de douleurs aiguës.

Cette étude n'a pas montré d'efficacité de la prise de 800 mg de CBD par voie orale comparé au placebo dans la prise en charge des douleurs aiguës, de l'hyperalgésie et de l'allodynie chez des patients en bonne santé.

III.2.8. Pain response to cannabidiol in opioid-induced hyperalgesia, acute nociceptive pain, and allodynia using a model mimicking acute pain in healthy adults in a randomized trial (CANAB II) (82)

Cette étude, publiée en 2022 par Markus Dieterle, Tobias Schneider et al., a été réalisée de mai à septembre 2020 à l'Université de Bâle en Suisse. C'est une étude randomisée contre placebo, monocentrique en crossover.

L'objectif principal était d'évaluer l'effet de 1600 mg de CBD sous forme orale dans le traitement de l'hyperalgésie (mesurée par l'aire moyenne d'hyperalgésie de la 140^{ème} minute à la 200^{ème} minute après l'administration du CBD) induite par les opioïdes (sous forme de perfusion de Remifentanil) chez des personnes en bonne santé.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'effet du CBD comparé au placebo sur la diminution de l'EN de la douleur et de l'allodynie mesurées entre la 140^{ème} et la 200^{ème} minute.

L'hyperalgésie induite par les opioïdes (Opioids Induced Hyperalgesia, OIH) correspond à une augmentation de la sensibilité à la douleur à la suite d'une exposition prolongée aux opioïdes.

L'étude CANAB II par sa conception et son modèle est similaire à l'étude CANAB I (73) réalisée Tobias Schneider et al.

Pour atteindre les objectifs de l'étude CANAB II, des volontaires sains de plus de 18 ans en bonne santé ont été randomisés par un générateur aléatoire de nombres ; ils devaient participer à deux séries de tests et de prise de traitement, séparées par un minimum de deux semaines de washout.

Pour chaque bras d'intervention, les patients recevaient le traitement par CBD ou le placebo puis 100 minutes après, ils recevaient du remifentanil en perfusion à 0,1 µg/kg/min pendant 30 minutes pour induire une OIH. La douleur, l'hyperalgésie et l'allodynie étaient mesurées toutes les 10 minutes durant 100 minutes. Les interventions réalisées avaient lieu deux fois par jour.

Les tests réalisés dans cette étude étaient identiques à ceux réalisés dans l'étude CANAB I (73). Cependant, la mise en place d'une perfusion de remifentanil modifiait l'évaluation des différents critères de l'étude. Après la stimulation électrique intradermique et l'obtention d'un score d'EN de 6 points, la stimulation était poursuivie pendant 100 minutes et les patients devaient évaluer leur douleur, l'hyperalgésie et l'allodynie toutes les 10 minutes pendant cette période.

Le traitement comprenait 800 mg de CBD dans 8 mL d'huile par bouteille pour une administration orale avec deux prises par jour.

Au sujet de l'analyse statistique de l'étude, elle était identique à celle réalisée dans l'étude CANAB I (73).

Concernant cette étude, 24 patients ont été recrutés et 21 ont réalisé l'ensemble de l'étude.

Il n'y avait pas de différence démographique statistiquement significative entre les groupes.

L'hyperalgésie, l'allodynie et la douleur ont été comparées entre la période comprise de la 100^{ème} à la 130^{ème} minute (correspondant à la perfusion de remifentanyl) et la période comprise de la 140^{ème} à la 200^{ème} minute (après la perfusion de remifentanyl).

La perfusion de remifentanyl était associée à une augmentation significative de l'aire d'hyperalgésie, de l'aire d'allodynie et du score NRS ($p < 0,001$, $p = 0,003$ et $p < 0,001$ respectivement).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes concernant les résultats des moyennes des EN, de l'hyperalgésie et de l'allodynie lorsqu'elles ont été comparées à chaque évaluation de ces mesures.

A propos des effets indésirables, un patient a présenté des nausées et une discrète diminution temporaire de sa saturation en oxygène, il n'y a pas eu de mention d'autre effet indésirable. Les auteurs ne mentionnent pas si le patient a présenté cet effet au cours de la prise de placebo ou de CBD.

D'après les auteurs, la réalisation d'une étude standardisée avec un modèle d'évaluation de la douleur reconnue et la comparabilité des groupes a pu renforcer et favoriser la comparaison de l'effet des substances. Cette étude ayant été réalisée à la suite de l'étude CANAB I, les auteurs avaient choisi de majorer les doses de CBD administrées devant une biodisponibilité amoindrie par voie orale. Ils ont également décalé la période d'observation de l'effet du CBD de 70 minutes pour augmenter les chances d'inclure le pic plasmatique de CBD au cours de la période d'évaluation.

Cependant, les auteurs ont mis en avant quelques limites. Ils ont évoqué la possibilité de ne pas avoir inclus le pic plasmatique de CBD car certaines études ont décrit un pic plasmatique de CBD quatre à six heures après la prise. Les auteurs ne décrivent pas de limites complémentaires, néanmoins, la similarité de ce protocole avec l'étude CANAB I (73) peut faire envisager des limitations similaires (durée d'évaluation insuffisante, faible puissance, volontaire en bonne santé non-représentatif de la population cible).

Cette étude n'a pas montré d'efficacité de la prise de 1600 mg de CBD par voie orale d'efficacité dans la diminution de l'OIH comparée au placebo.

III.2.9. The CANBACK trial: a randomised, controlled clinical trial of oral cannabidiol for people presenting to the emergency department with acute low back pain (83)

Cette étude, publiée en 2021 par Bronwyn Bebee et al., a été réalisée du 21 mai 2018 au 13 juin 2019 aux urgences de l'hôpital Austin à Melbourne en Australie. C'est une étude monocentrique randomisée contre placebo.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité antalgique et la sécurité d'une dose unique de CBD en tant que traitement complémentaire des thérapeutiques utilisées aux urgences chez des patients atteints de douleurs lombaires aiguës.

Les patients inclus dans l'étude devaient présenter une douleur lombaire aiguë non traumatique entre le rebord costal et le pli fessier inférieur depuis moins de 30 jours. Les patients qui avaient un antécédent de douleur lombaire n'étaient pas inclus.

Les patients ont été randomisés par bloc de permutation d'une taille de six avec un ratio de 1 : 1 entre les deux groupes et recevaient un traitement composé de CBD synthétique sous forme orale comprenant 400 mg de CBD dans 4 mL d'huile ou un placebo.

La plupart des patients avaient reçu aux urgences les traitements standards des douleurs lombaires qui étaient constitués de 1000 mg de paracétamol ou de 400 mg d'ibuprofène par voie orale en fonction de leur prise récente de traitement, de leur tolérance et des contre-indications.

La douleur était évaluée à l'arrivée aux urgences par une EN, au moment de l'administration du traitement puis toutes les 30 minutes pour une durée de 120 minutes et à la sortie des urgences. La différence entre l'EN initial et l'EN à 120 minutes constituait le critère de jugement principal.

À 120 minutes de la prise du traitement ou si les médecins urgentistes le jugeaient nécessaire, 5 mg d'oxycodone étaient administrés aux patients insuffisamment soulagés.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire a priori avait permis d'estimer à 47 patients le nombre de patients à inclure dans chaque groupe pour pouvoir mettre en évidence une différence des moyennes de 2 points entre les EN des traitements, avec une puissance de 90 %, et un risque α bilatéral de 0,05. Ce nombre avait été majoré à 50 patients par groupe par mesure de précaution devant l'absence d'études antérieures ayant pu faciliter ce calcul.

L'analyse du critère de jugement principal en intention de traiter (Intention to treat, ITT) correspondait à la comparaison entre les groupes de la modification des moyennes de l'EN. La différence statistique de l'EN à 120 minutes entre les groupes a également été évaluée, par un test t non-apparié.

Parmi les 142 patients recrutés, 100 patients ont été randomisés et ont réalisé l'ensemble de l'étude (50 dans chaque groupe).

Parmi les patients randomisés, 44 étaient des femmes, la moyenne d'âge était de 47 ans, 99 marchaient sans aide technique et la durée médiane de l'antalgie donnée à l'arrivée aux urgences et la prise du traitement était d'une heure.

Il n'y avait pas de différence significative du score de la douleur à 120 minutes entre les deux groupes avec une différence de l'EN de -0,3 point (IC 95 % de -1,3 à 0,6).

La prise d'oxycodone, de paracétamol et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens entre les groupes était similaire entre les groupes au cours des quatre heures suivant l'administration du traitement. La prise d'oxycodone au cours des quatre heures précédant l'administration du traitement était également similaire entre les groupes.

A propos des effets indésirables, ils étaient similaires entre les groupes et l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré était un effet sédatif présent à trois heures et à 48 heures après l'administration du traitement ou du placebo (concernant huit patients dans le groupe CBD à trois heures contre sept dans le groupe placebo et six patients dans le groupe CBD à 48 heures contre trois dans le groupe placebo). Les autres effets indésirables les plus fréquemment retrouvés par ordre d'importance étaient les nausées, les céphalées et les vomissements.

Cette étude était en accord avec d'autres études réalisées avec les cannabinoïdes dans le traitement de douleurs aiguës post-chirurgicales avec une absence d'efficacité du traitement.

Les auteurs ont mis en évidence plusieurs limites. Tout d'abord, la prise d'antalgiques avant la prise du traitement et l'administration d'une dose unique de CBD avait pu limiter l'effet du CBD sur l'évaluation des douleurs lombaires. De plus, l'EN qui est largement utilisée et acceptée comme outil d'évaluation n'a peut-être pas les caractéristiques idéales pour cette évaluation et un score d'activité fonctionnel pourra être envisagé dans de futures études.

Cette étude n'a pas montré d'efficacité du CBD sous forme orale en une prise comparé au placebo dans le traitement des douleurs lombaires aiguës en associations avec les thérapeutiques usuelles.

III.2.10. The effects of cannabidiol oil on noninvasive measures of muscle damage in men (84)

Cette étude, publiée en 2021 et réalisée aux Etats-Unis par Kristen C. Cochrane-Snyman et al., est une étude randomisée contre placebo, monocentrique, en crossover.

L'objectif principal était d'évaluer l'effet du CBD dans les douleurs musculaires ressenties, l'inflammation et les performances à la suite d'exercices musculaires excentriques (Eccentric Exercise, ECC) des fléchisseurs du coude chez des hommes non-entraînés.

Les exercices musculaires excentriques également appelés travail négatif, sont définis par un allongement forcé du complexe musculo-tendineux. Ils correspondent à une fonction frénatrice pour protéger les articulations (exemple : phase de descente d'une traction effectuée avec les bras) et sont en opposition avec les mouvements concentriques (85,86). Les ECC sont pourvoyeurs de douleurs musculaires retardées ou courbatures (Delayed-onset muscle soreness, DOMS) et d'inflammation locale qui apparaissent 12 à 48 heures avec des symptômes persistants de deux à cinq jours (85) (ou un délai d'apparition de 24-72 heures persistant jusqu'à cinq jours selon cette étude (84)). Les principaux symptômes des DOMS sont les douleurs (globales ou post-exercices), la rigidité musculaire, la sensibilité à la palpation et un gonflement local.

Les ECC sont utilisés pour l'évaluation des lésions musculaires induites par l'exercice (Exercice-Induced Muscle Damage, EIMD), de l'efficacité de traitements sur l'inflammation aiguë induite ainsi que sur les courbatures associées aux lésions musculaires (correspondant aux DOMS associés aux EIMD). Cette évaluation s'effectue généralement par la mesure de la circonférence du muscle/membre concerné, des angles d'articulation (Joint Angles, JA), de la force maximale (Peak Torque, PT) (87) et des lésions par une échelle visuelle analogique.

Pour cette étude, des hommes n'ayant pas participé à un entraînement de résistance des membres supérieurs au cours des six mois précédents ont effectué six sets de 10 contractions maximales isocinétiques en ECC des muscles fléchisseurs du coude avec un repos d'une minute entre chaque set et de deux minutes avant la réalisation des premières mesures. Ces exercices étaient réalisés sur le bras dominant dans le premier groupe de l'étude et sur le bras controlatéral dans le deuxième groupe.

L'étude était constituée d'une phase d'éligibilité, d'examen des patients et de mesure des valeurs initiales (première visite), puis ils effectuaient les ECC correspondant à la deuxième visite composée d'une phase pré-ECC, ECC et post-ECC. Durant cette dernière phase de la deuxième visite, les patients étaient évalués par les différents tests de l'étude (VAS, PT, maximum voluntary isometric contraction (MVIC), JA, Rating of perceived exertion (RPE)) immédiatement avant l'ECC, puis deux minutes après puis recevaient le traitement ou le placebo selon la randomisation établie au préalable.

Ensuite, la troisième et quatrième visites, réalisées à 24 heures et 48 heures, permettaient la réalisation d'une nouvelle session d'exercices, de nouvelles mesures et de deux autres prises du traitement. Enfin, la cinquième visite, réalisée à 72 heures de l'ECC correspondait à la réalisation des mesures de la fin de l'étude.

Cet ensemble correspondait au premier bras de l'étude pendant laquelle les patients recevaient le traitement ou le placebo avant de réaliser deux semaines de washout et d'entrer dans le deuxième bras de l'étude où les patients recevaient le traitement ou le placebo selon le traitement reçu dans le premier bras pour réaliser le crossover. Le deuxième bras était identique au premier bras dans sa constitution.

Le traitement était constitué de 150 mg de CBD ou du placebo sous forme de capsule orale. Les patients prenaient deux doses de CBD par jour en deux prises de 75 mg séparées de huit heures (chaque prise comportait trois doses de 25 mg), la première prise étant effectuée une heure après l'exercice au cours des deuxièmes, troisièmes et quatrièmes visites.

Un calcul de puissance a priori sur le modèle d'une analyse avec mesures répétées a déterminé qu'un échantillon de 13 patients était suffisant pour mettre statistiquement en évidence une variation minimale de 0,2 du PT après l'EIMD avec une puissance de 80 % et un risque α de 0,05.

L'analyse principale reposait sur la comparaison des variations des différents paramètres aux différents temps de mesure et entre les groupes. Cette analyse multivariée était complétée par une analyse bivariée. Les résultats de ces tests étaient présentés pour chaque résultat significatif.

Concernant cette étude, 13 hommes avec une moyenne d'âge de 21 ans et un poids moyen de 78,63 kg ont réalisé l'ensemble de l'étude.

Au sujet de la douleur musculaire perçue, il n'y avait pas d'interaction statistiquement significative entre les facteurs expérimentaux (traitements et temps, avec $p = 0,053$). L'analyse bivariée post-hoc était en faveur d'une douleur musculaire perçue plus faible avant l'ECC (0,04) comparativement aux douleurs après l'ECC avec des scores de 4,07 après l'ECC, 4,97 à 24 heures, 4,79 à 48 heures et 3,94 à 72 heures avec $p < 0,001$.

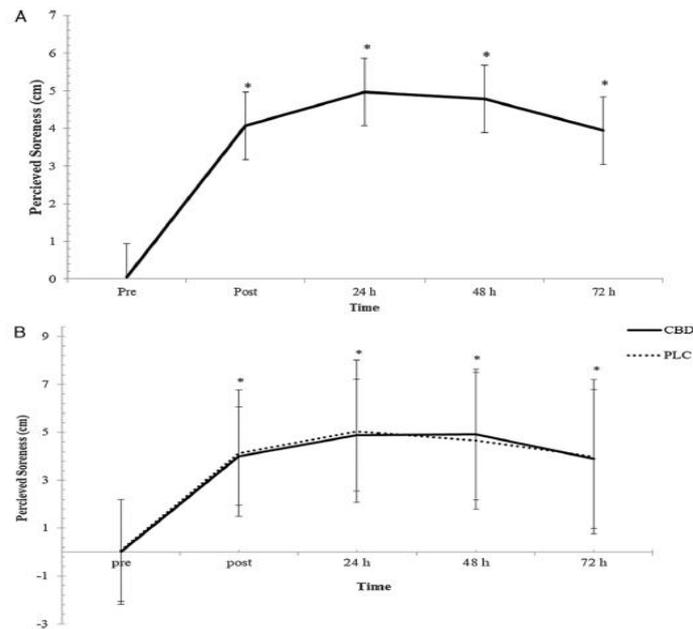


FIGURE 2—Recovery of perceived soreness. A, Data presented are marginal means for time for perceived soreness in both the CBD and PLC groups assessed before and after exercise and 24, 48, 72 h after exercise. B, Data presented are means \pm SD of the mean for perceived soreness in the supplement (solid line; CBD) and placebo (dotted line; PLC) groups assessed before and after exercise and 24, 48, 72 h after exercise. *Denotes a value that was significantly greater than pretest for the main effect of time ($P < 0.05$).

Figure 15 : Douleur musculaire ressentie entre les groupes CBD et placebo dans l'étude de Kristen C. Cochrane-Snyman et al.

Par ailleurs, les effets indésirables induits par la prise de CBD n'ont pas été évalués au cours de cette étude.

Les auteurs ont mis en évidence plusieurs limites et notamment que le moment d'administration du traitement et le dosage unique de CBD ont pu limiter l'effet du traitement sur les douleurs musculaires.

Cette étude n'a pas montré d'effet significatif du CBD sous forme orale à une dose de 150 mg dans le traitement des douleurs aiguës musculaires induites après un exercice intense chez des patients non-entraînés.

III.2.11. Topical Cannabidiol (CBD) after total knee arthroplasty does not decrease pain or opioid use: a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial (88)

Cette étude, publiée le 29 mars 2022 par Amer Haffar et al., a été réalisée du 1^{er} décembre 2020 au 28 septembre 2021 aux Etats-Unis. C'est une étude prospective contrôlée randomisée contre placebo, en double aveugle.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité des préparations au CBD disponibles sans ordonnance chez les patients subissant une chirurgie avec pose d'une prothèse totale de genou (Total Knee Arthroplasty, TKA) en association avec les traitements antalgiques multimodaux habituels. Cette étude évaluait la diminution de la douleur et de l'utilisation des opioïdes, la qualité du sommeil et les résultats fonctionnels post-opératoires.

Pour cela, l'étude a été réalisée chez des patients atteints de gonarthrose primaire subissant une première TKA d'un seul côté. Ils ont été randomisés dans quatre groupes (CBD, Huile essentielle, CBD + Huile essentielle, placebo) avec un ratio de 1 : 1 : 1 : 1. Ils ont reçu le traitement pendant 14 jours puis ont poursuivi avec un suivi pendant six semaines.

Dans cette étude, la douleur était mesurée par une EVA réalisée en pré-opératoire et à J0, J1, J2, J7, J14 et jusqu'à J42 en post-opératoire.

Un protocole d'analgésie multimodale opératoire a été réalisé pour chaque patient et comportait en pré-opératoire 15 mg de Méloxicam, 975-1000 mg de Paracétamol et 300 mg de Gabapentine. Par ailleurs, l'anesthésie était réalisée par un bloc de nerf périphérique avec une injection de ropivacaïne. En post-opératoire, le protocole était semblable au pré-opératoire avec un renouvellement des antalgiques possible en respectant les délais minimums entre chaque prise et une possibilité d'adjonction, selon l'intensité des douleurs, de 5 mg à 10 mg d'Oxycodone ou 50 mg de Tramadol également renouvelable.

Le traitement était constitué de CBD sous forme topique contenant 120 mg/once soit 120 mg/28,3 g. Les huiles essentielles étaient quant à elles composées d'arnica et de gaulthérie (huile essentielle considérée comme ayant des propriétés anti-inflammatoires et pouvant être employée pour des douleurs articulaires comme l'arthrose).

La première application des topiques était réalisée en post-opératoire immédiat une fois l'effet de l'anesthésie terminée. Les patients poursuivaient ensuite l'application de leur traitement trois fois par jour pendant 14 jours.

Un calcul de puissance de l'étude a été réalisé a priori et a permis de déterminer que l'inclusion de 76 patients permettrait la comparaison de mesures répétées entre les quatre groupes avec une puissance à 80 % pour un seuil de significativité statistique à 5 %.

Concernant l'étude, 80 patients ont réalisé l'ensemble de l'étude et ont été analysés. Il n'y avait pas de différence démographique entre les groupes ni de différence dans les mesures initiales pré-opératoires.

Le groupe CBD présentait une différence significative le deuxième jour post-opératoire comparé au groupe huile essentielle avec une augmentation de l'EVA sans qu'elle soit cliniquement significative. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour les autres mesures de l'EVA au cours de l'étude ($p > 0,2$).

A propos des effets indésirables, un patient dans le groupe CBD a présenté un érythème modéré local ne nécessitant pas d'interruption de l'étude. Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre les quatre groupes.

Par ailleurs, la consommation d'opioïdes ne présentait pas de différence statistiquement significative entre les groupes sur l'ensemble de l'étude.

Les résultats de cette étude sont en accord avec une autre étude de Hickernell et al. évaluant l'efficacité du dronabinol sous forme orale dans les douleurs post-opératoires à la suite de la pose d'une prothèse articulaire totale (89).

D'après les auteurs, la randomisation et la réalisation en double aveugle (en association avec une analyse statistique en aveugle) ont permis de limiter les biais liés aux caractéristiques démographiques ou aux données initiales.

Ils ont également évoqué plusieurs limites. L'application des topiques n'a pas été surveillée tout au long de l'étude et a pu induire des variations dans les groupes (fréquence et dose appliquée). De plus, un dosage unique de CBD a été utilisé au cours de l'étude. La surface d'application du topique pouvait également être variable selon la corpulence des patients malgré des IMC semblables entre les groupes. Enfin, la dose de CBD n'était peut-être pas suffisante pour permettre une diminution significative de la douleur.

Cette étude n'a pas montré d'efficacité significative de l'association du CBD sous forme topique aux thérapeutiques antalgiques multimodales utilisées au décours d'une pose de prothèse totale de genou.

IV. Discussion

IV.1. Matériels et méthodes

Nous présentons ici les points forts mais aussi les limites de la réalisation de cette revue de la littérature.

Cette revue de la littérature présente plusieurs points forts :

- Définition et respect des critères PICOS ;
- Réalisation d'une revue systématique de la littérature en respectant les critères PRISMA ;
- Sélection des études en utilisant des MeSH terms et des opérateurs booléens pour chaque base de donnée si ces types de recherche avancée étaient réalisables ;
- Utilisation de nombreuses bases de données reconnues scientifiquement ;
- Exhaustivité de la recherche et inclusion d'articles issus de la littérature internationale (Etats-Unis, Royaume-Uni, Pays-Bas, Israël, Pologne, Suisse, Australie) permettant d'avoir un reflet des connaissances de multiples pays sur le sujet ;
- Revue de la littérature centrée uniquement sur le CBD ;
- Sélection d'essais contrôlés randomisés contre placebo ;
- Sélection d'articles concernant tous les types de douleur permettant d'évaluer le CBD au travers de ses différents mécanismes d'action ;
- Sélection d'articles traitant de la douleur et du CBD quelle que soit la pathologie concernée ;
- Sélection d'articles traitant de la douleur et du CBD quelle que soit la posologie ou la forme pharmaceutique employée ;
- Sélection d'articles sans date restrictive pour avoir un reflet de l'ensemble des connaissances actuelles sur le sujet ;
- Utilisation d'un logiciel pour le traitement de la bibliographie.

La force de cette étude est la réalisation d'une revue systématique de la littérature utilisant uniquement des études contrôlées randomisées contre placebo et évaluant le CBD seul. Il n'y a pas eu précédemment de revue de la littérature d'essais contrôlés randomisés ayant évalué cette molécule sans l'associer au THC pour ce type de recherches. La diversité des pathologies étudiées et la variété des formes pharmaceutiques ont également permis une évaluation de la douleur dans de multiples contextes, ce qui a facilité une évaluation plus globale du CBD.

Cette revue de la littérature présente néanmoins plusieurs limites :

- Un biais de sélection constitué par le fait qu'un seul lecteur a réalisé la sélection des études, ce qui a éventuellement pu faire exclure à tort certaines études ;
- Un deuxième biais de sélection car les études évaluant le CBD en association avec le THC ont été exclues, ce qui n'a pas permis de rendre compte de l'effet synergique du CBD lorsqu'il est utilisé dans cette combinaison ;
- Un troisième biais de sélection du fait d'une restriction de la recherche aux articles en français et en anglais, même si ces langues et particulièrement l'anglais sont celles utilisées par la communauté scientifique internationale, cela n'exclut pas qu'il puisse y avoir certaines études publiées dans d'autres langues (espagnol, portugais, chinois...) répondant aux critères d'inclusion qui n'aient pas été incluses ;
- Un biais d'information, car un seul investigateur a réalisé l'extraction des données, ce qui peut être une source d'erreur dans la saisie des résultats ;
- Un biais de publication, comme toute revue de littérature, du fait d'une probabilité de publication plus faible pour les études négatives, même si ici, cela semble limité ;
- Une hétérogénéité des études incluses limitant leur comparabilité.

IV.2. Discussion des résultats principaux

Cette revue de la littérature a montré des résultats variés de l'utilisation du CBD seul dans la prise en charge de la douleur chez l'homme. Les études étaient peu nombreuses et les douleurs, pathologies et formes pharmaceutiques multiples, rendaient la comparaison et l'évaluation globale complexes. Il était donc nécessaire de regrouper ces résultats par catégories en débutant par les classifications des douleurs selon leurs types et leurs durées.

IV.2.1. Les douleurs nociceptives

Les douleurs nociceptives sont des douleurs liées à une activation des nocicepteurs souvent induites par une agression aiguë. Des trois types de douleurs composant la classification par type il s'agit du plus accessible par les patients.

Parmi les études composant cette revue de la littérature, huit d'entre elles ont évalué l'utilisation du CBD dans le traitement des douleurs nociceptives. Les pathologies concernées sont variées et englobent les douleurs post-opératoires, les troubles temporo-mandibulaires, les lombalgies aiguës et la maladie de Crohn, auxquelles s'associent quatre études effectuées chez des patients sains.

Le CBD a montré une efficacité statistiquement significative dans les douleurs nociceptives comparativement au placebo dans une seule étude (81). Elle concerne l'étude d'Aleksandra Nitecka-Butcha et al. qui met en évidence une diminution des douleurs temporo-mandibulaires de 70,2 % ($p < 0,00001$) dans le groupe CBD et de 9.81 % ($p < 0,03$) dans le groupe placebo.

Les douleurs dans les troubles temporo-mandibulaires ont une composante initiale nociceptive par un bruxisme, une infection, une lésion ou une stimulation excessive de l'articulation (90). La persistance de ces troubles, induit progressivement un syndrome des troubles temporo-mandibulaires qui comprend notamment des céphalées, une hypersensibilité des muscles masticateurs et des acouphènes. Ces troubles peuvent donc constituer un SADAM (Syndrome Algo-Dysfonctionnel de l'Appareil Mandicateur) qui, par son mécanisme, se rapproche des douleurs nociplastiques. Cette deuxième composante des douleurs temporo-mandibulaires pourrait modifier l'efficacité du CBD seul pour cette étude dans les douleurs nociceptives.

Le CBD n'a pas montré de différence d'effet statistiquement significative dans l'ensemble des études effectuées chez des patients en bonne santé comparativement au placebo (71,73,82,84). Cette absence de différence a donc été constatée dans la diminution des douleurs post-opératoires (88), dans la diminution du score CDAI dans la maladie de Crohn (78) et dans les lombalgies aiguës (83).

L'absence d'effet retrouvé dans la diminution du CDAI dans la maladie de Crohn pourrait être liée à un défaut de puissance et à l'utilisation de faibles doses de CBD mais également à un facteur de confusion lié au tabagisme. En effet, le tabac, connu pour aggraver la symptomatologie de la maladie de Crohn, était présent chez 6 patients sur 10 dans le groupe CBD alors qu'il n'y avait pas de consommateurs dans le groupe placebo. Ce deuxième élément a pu diminuer l'efficacité du CBD comparé au placebo.

Dans cette revue de la littérature, le CBD n'a pas montré d'efficacité dans le traitement des douleurs lombaires aiguës et dans le traitement de douleurs post-opératoires. Cet apparent défaut d'efficacité pourrait être remis en question par l'ensemble des thérapeutiques antalgiques associées au cours de ces études composées entre autres d'opioïdes et d'anti-inflammatoires. Ces antalgiques, notamment les opioïdes, utilisent des mécanismes d'action portant sur les voies de la douleur communs avec ceux du CBD au travers du système endocannabinoïde. L'utilisation de thérapeutiques associées a donc pu limiter l'efficacité du CBD dans la diminution de la douleur pour ces pathologies.

Concernant l'absence d'efficacité dans les études réalisées chez les patients en bonne santé, elle pourrait être liée à l'induction d'une douleur expérimentale par rapport à des douleurs induites par des mécanismes physiopathologiques. Les mécanismes physiologiques de la douleur sont multiples, impliquant des molécules inflammatoires locales, le passage de l'influx nerveux par la voie extra-lemnisciale jusqu'aux aires somesthésiques et son rétrocontrôle central et périphérique. Ces mécanismes physiopathologiques ne peuvent pas être totalement reproduits par une induction expérimentale de la douleur et ainsi, l'efficacité du CBD par son activité anti-inflammatoire rapportée dans les études in vitro ou chez l'animal pourrait donc ne pas être retrouvée dans les études effectuées chez les patients en bonne santé.

Le mécanisme pharmacologique du CBD, par son action sur les récepteurs CB périphériques induit une activation de la voie des MAP kinases qui entraîne par la suite l'expression de gènes impliqués dans la régulation de l'inflammation locale. De même, son action sur la FAAH et la MAGL permet l'augmentation de la concentration d'anandamide et de 2-AG, les deux principaux endocannabinoïdes qui participent à une action centrale et périphérique.

Les endocannabinoïdes induisent une diminution de la substance P périphérique impliquée dans l'induction et l'entretien de la nociception. Les propriétés pharmacologiques du CBD et ses interactions participeraient donc à une diminution des mécanismes de la douleur et seraient impliquées dans la diminution des douleurs nociceptives.

L'absence de corrélation des études chez l'animal évaluant la diminution de la douleur par l'utilisation de CBD seul chez la souris par rapport aux résultats de cette revue pourrait également être le fait d'une différence physiologique des récepteurs CB. La similitude des récepteurs CB₁ entre les rongeurs et l'homme est de 97 à 100 % alors que la similitude pour le récepteur CB₂ n'est que de 81 % entre le rat et l'homme. Cet élément couplé à l'affinité plus importante du CBD aux récepteurs CB₂ impliqués dans la diminution de l'inflammation pourrait expliquer la discordance des résultats de cette revue avec les études in vivo concernant les douleurs nociceptives.

De plus, la faible efficacité du CBD comme antalgique dans le traitement des douleurs nociceptives rejoint les résultats obtenus lorsque le CBD est associé avec le THC. Ces résultats sont corroborés par l'étude d'Antonella Conte et al. (91) qui n'a pas montré d'efficacité significative du Sativex® dans la diminution des douleurs nociceptives chez les patients atteints de sclérose en plaques.

IV.2.2. Les douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques représentent un type de douleur lié à une lésion du système nerveux et constituent une part importante des douleurs chroniques. Souvent périphériques dans de nombreuses pathologies rencontrées en médecine générale (diabète, alcoolisme, sciatique...), elles peuvent également être centrales dans les lésions de la moelle épinière, dans la sclérose en plaques ou les AVC.

Les douleurs neuropathiques périphériques n'étaient pas représentées spécifiquement parmi les études de cette revue de la littérature. Seuls deux patients dans l'étude de Derick T Wade et al. présentaient des douleurs neuropathiques périphériques. Elles concernaient une lésion du plexus brachial pour un des patients et des douleurs du membre fantôme pour le second. Ces lésions ne concernaient que 2 patients sur les 21 qui ont été inclus dans la partie randomisée en crossover et ne bénéficiaient pas d'une évaluation spécifique. De plus, les douleurs du membre fantôme sont complexes et impliquent des mécanismes périphériques et centraux (92) ce qui pourrait soutenir la nécessité de l'évaluation de la douleur du membre fantôme pour ces deux sous-classes de douleurs neuropathiques. Par ailleurs, aucune donnée de l'utilisation du CBD seul dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques dans des essais contrôlés randomisés n'a été retrouvée pour être intégrée à notre revue de la littérature.

Les douleurs neuropathiques centrales ont été évaluées dans deux études qui concernent des douleurs chroniques chez des patients atteints de sclérose en plaques ou de névralgies dans la sclérose en plaques ou à la suite de lésions médullaires. Ces deux études ont évalué des traitements sous forme de sprays oraux en comparant le THC, le CBD et l'association THC : CBD (72,74).

Pour l'étude 'N of 1' de William Notcutt et al. (72), le CBD seul n'a pas montré d'efficacité statistiquement significative comparé au placebo sur la diminution de l'EVA contrairement à l'association THC : CBD qui a présenté une différence significative avec un tiers des patients présentant une diminution de l'EVA supérieure à 50 %.

L'utilisation d'une période de rodage par une association de THC et de CBD avant le crossover et l'absence de washout au cours de cette évaluation a pu favoriser et potentialiser l'efficacité de cette association dans la diminution des douleurs au détriment du CBD seul.

Contrairement à ces résultats et malgré un faible nombre de patients recrutés, l'étude de Derick T Wade et al. a montré une amélioration significative de l'EVA comparée au placebo dans le groupe CBD et dans le groupe THC et non-significative dans le groupe THC : CBD (74) dans le traitement des douleurs neuropathiques. Ces résultats peuvent être remis en question par la présence d'une phase ouverte initiale utilisant le THC en association avec le CBD mais également par l'absence de washout entre les différentes thérapeutiques. De plus, la possibilité d'utiliser l'association THC et CBD comme traitement de secours a pu confondre les résultats de l'étude et aboutir à une surestimation du traitement par CBD.

Le mécanisme pharmacologique du CBD a une action sur les récepteurs 5HT_{1A}, D₂, GABA, le système glutamatergique et le canal TRP. L'action sur ces récepteurs participe à la diminution de la douleur par un contrôle supra-segmentaire de l'information nociceptive. Le CBD a également une action sur les récepteurs CB qui diminuent la concentration d'AMPc préférentiellement au niveau central. Cette diminution provoque une inactivation de la protéine PKA qui entraîne un blocage de la dépolarisation neuronale et une libération de neurotransmetteurs qui sont aussi impliqués dans le contrôle de la douleur tels que la sérotonine, le glutamate, le GABA, la dopamine et l'acétylcholine.

Enfin, l'augmentation de l'anandamide et du 2-AG par son action sur la FAAH et la MAGL augmente les mécanismes antalgiques.

Ces propriétés pharmacologiques du CBD participeraient à l'augmentation de la régulation de la douleur et pourraient favoriser l'antalgie des douleurs neuropathiques.

Ces résultats sont confortés par les études réalisées in vitro et chez l'animal sur le CBD qui démontrent l'implication du système endocannabinoïde dans le mécanisme antalgique des douleurs neuropathiques. L'utilisation du CBD dans le traitement de ces douleurs a montré des résultats prometteurs chez les animaux (54,93). Cependant, lors de son évaluation chez l'homme, le CBD seul n'a pas montré d'efficacité cliniquement et statistiquement significative (8,93) permettant l'établissement de recommandations quant à son utilisation dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales.

Son association avec le THC sous forme de Sativex® présente une diminution statistiquement significative dans plusieurs études. Ces résultats sont décrits dans la SEP dans l'étude de David J. Rog et al. (63) mais également dans les douleurs neuropathiques périphériques présentés dans les études de M. Serpell et al. et Turo J. Numikko et al. (61,94).

Les douleurs neuropathiques pourraient donc être soulagées par la prise de CBD, cependant, des études complémentaires dans des essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour conforter ces résultats.

De plus, les études utilisant le CBD seul sont peu nombreuses et cela nous a contraint à limiter les catégories de la douleur étudiées. Les douleurs qui n'ont pas été évaluées par des études spécifiques étaient les douleurs neuropathiques périphériques et les douleurs mixtes (association d'une douleur nociceptive et neuropathique), notamment chez des patients atteints de cancer ou en soins palliatifs. Pour ces douleurs, le CBD a pourtant montré des résultats encourageants dans les études de Phillip D. Good et al. (66) et de Dixon H. Xu et al. (68) et nécessiteront des évaluations complémentaires dans des essais contrôlés randomisés.

IV.2.3. Les douleurs nociplastiques

Les douleurs nociplastiques ont été caractérisées et définies depuis 2017 (95). Cette définition récente a permis de mettre en place des traitements plus adaptés chez les patients atteints de ce type de douleur. Cependant, le retard de prise en charge et la durée de l'évolution des douleurs nociceptives chez les patients les ont souvent conduits à un échec des thérapeutiques usuelles et à une recherche de traitements complémentaires.

Le CBD pourrait donc apparaître comme une alternative ou un complément thérapeutique pour les patients atteints de douleurs nociceptives.

Dans cette revue de la littérature, les douleurs nociplastiques ont été évaluées dans deux études qui s'intéressaient aux douleurs chroniques. Une étude concernait des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable avec l'utilisation de CBD seul sous forme orale (75) et une étude s'intéressait à des patients atteints de troubles de l'articulation temporo-mandibulaire avec l'utilisation de CBD seul sous forme locale (81).

Dans l'étude de Anne-Claire B. van Orten-Luiten et al., le CBD seul n'a pas montré de différence d'efficacité statistiquement significative par rapport au placebo dans la diminution des douleurs abdominales chez des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable avec une réduction de l'EVA de 0,1 point entre les groupes (IC 95% de -0,3 à 0,5, $p = 0,61$). L'absence de résultat significatif dans cette étude pourrait être liée à la galénique employée (sous forme de chewing-gum) et à la posologie du CBD (en moyenne inférieure à un chewing-gum par jour), ce qui a pu limiter l'effet du CBD dans la diminution des douleurs par une faible biodisponibilité et un sous-dosage de la molécule.

Inversement, l'étude d'Aleksandra Nitecka-Butcha et al. a montré une efficacité statistiquement significative du CBD dans les douleurs des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire. Cette étude était randomisée dans des groupes parallèles, en double aveugle et présentait une puissance adaptée. Mais, la multiplicité des tests statistiques aurait pu favoriser l'attribution de ces résultats au hasard puisqu'aucune correction de l'inflation du risque de première espèce n'a été appliquée.

Concernant l'efficacité *in vitro* du CBD dans le soulagement des douleurs nociplastiques, elle peut être expliquée par sa composition et son interaction avec les voies de la douleur.

En effet, les mécanismes pharmacologiques périphériques et centraux du CBD par son action sur des récepteurs impliqués dans la douleur, sur les récepteurs CB et sa participation à l'augmentation des endocannabinoïdes pourraient expliquer l'effet antalgique du CBD dans les douleurs nociplastiques. De plus, une étude réalisée en 2004 par Ethan B. Russo évoque la possibilité d'une dysrégulation du système endocannabinoïde dans l'hyperalgésie du système nerveux central et l'induction des douleurs nociplastiques (53).

Malgré ces résultats *in vitro*, la réalisation d'études *in vivo* est complexe car elle ne fait pas appel à une lésion locale ou neurologique clairement établie. De ce fait, son induction expérimentale *in vivo* chez l'animal en vue de l'évaluation de l'efficacité d'un traitement semble peu adaptée et reproductible.

Les résultats obtenus *in vitro* et dans la diminution des douleurs nociceptives et neuropathiques ont questionné l'efficacité du CBD dans les douleurs nociplastiques et plusieurs études ont été effectuées chez l'homme, principalement avec l'association THC et CBD.

Une étude réalisée par Tine van de Donk et al. chez des patients fibromyalgiques a retrouvé une diminution des douleurs spontanées supérieure à 30 % associée à une amélioration de la douleur et du seuil de tolérance à la pression par un traitement par l'association des deux molécules (THC et CBD) (96).

D'autres études comme celle d'Amnon A. Berger et al. ont également constaté un effet antalgique de l'association THC et CBD (97). Ces résultats ne permettent pas de distinguer l'effet intrinsèque du CBD de celui de l'association THC et CBD et nécessitent des essais randomisés complémentaires évaluant le CBD seul pour définir son niveau d'antalgie dans le traitement des douleurs nociplastiques.

IV.2.4. Cas des douleurs chroniques et des douleurs aiguës

Les médecins utilisent préférentiellement la classification par type de douleur, leur permettant d'adapter la prescription des antalgiques. Cependant, la classification temporelle des douleurs en douleur aiguë ou chronique est plus simple et représente la principale classification utilisée par les patients.

L'intérêt de l'évaluation du CBD dans les douleurs aiguës et chroniques semble donc indispensable dans l'approche de l'utilisation du CBD par les patients car elle utilise une classification « commune » pour les médecins et les patients.

Les douleurs chroniques ont été évaluées dans cinq études (72,74,75,78,81) évaluant uniquement le CBD contre placebo pour trois d'entre elles et des formes multiples (CBD, THC et l'association THC : CBD) dans les deux autres. Ces études concernaient les névralgies, les douleurs dans la sclérose en plaques, les douleurs liées aux troubles temporo-mandibulaires et les douleurs abdominales dans la maladie de Crohn et le syndrome de l'intestin irritable.

Parmi les douleurs chroniques, deux études ont montré des différences statistiquement significatives en faveur d'un traitement utilisant du CBD seul dans le traitement des neuropathies centrales sous forme de spray oral et dans les troubles temporo-mandibulaires sous forme de pommade locale (72,74).

Comparées aux douleurs chroniques de notre étude, les douleurs aiguës ont été évaluées dans six études (71,73,82–84,88) ayant comparé le CBD seul par rapport au placebo dans les lombalgies aiguës, les douleurs post-opératoires et les douleurs aiguës chez des patients en bonne santé.

Parmi les douleurs aiguës, aucune n'a montré de différence statistiquement significative pour l'utilisation d'un traitement à partir du CBD seul ou en association avec le THC. Les études réalisées chez les patients en bonne santé évaluaient l'efficacité du CBD dans la diminution de douleurs qui étaient expérimentalement induites. Ces douleurs ne présentaient pas le même mécanisme physiopathologique que les douleurs aiguës car elles étaient d'une durée équivalente à l'expérience, pouvant limiter les mécanismes réactionnels et inflammatoires locaux. De ce fait, le type de population évaluée a pu limiter l'efficacité du CBD dans les douleurs aiguës.

Lorsque l'on compare ces résultats avec d'autres données de la littérature, on constate une efficacité faible et significative dans la revue systématique et la méta-analyse d'Aaron Gazendam et al. du CBD dans le traitement des douleurs aiguës (98). Cependant, ces résultats montrent une différence relativement faible pouvant poser la question d'une efficacité clinique significative comparée au placebo. Aussi, les études portaient majoritairement sur du CBD en association avec du THC.

Par ailleurs, une revue systématique réalisée par Maria Resah B. Villanueva et al. publiée en juillet 2022 est en faveur d'une utilisation possible du CBD comme alternative des opioïdes dans le traitement des douleurs chroniques (99). Néanmoins, cette étude a été réalisée à partir d'autres revues de la littérature, d'études observationnelles et ne comportait qu'une seule étude randomisée contre placebo de l'utilisation du CBD en association avec le THC (sous forme de Nabiximol).

Les deux études de notre revue de la littérature associées aux résultats d'autres études évaluant le CBD, montrent des résultats encourageants dans le traitement des douleurs chroniques notamment nociplastiques et neuropathiques centrales.

IV.3. Discussion des résultats secondaires

La comparaison des études de cette revue par type de douleur a permis d'obtenir des premiers éléments dans le traitement de la douleur par l'utilisation du CBD seul. Afin de définir plus clairement les caractéristiques thérapeutiques et pharmacologiques du CBD, nous avons également regroupé les résultats des études par pathologie et par forme pharmaceutique. Pour établir des recommandations et comme toute thérapeutique ne peut être dissociée de ses effets indésirables, ceux-ci ont également été évalués dans chaque étude.

IV.3.1. Synthèse par pathologie et par forme pharmaceutique

Les informations obtenues au travers des 11 études ont été évaluées pour rechercher une tendance ou des résultats significatifs par type de pathologie ou par forme pharmaceutique employée.

La sclérose en plaques et les névralgies ont été évaluées dans les études de William Notcutt et al. (72) et de Derick T Wade et al. (74) avec une utilisation du CBD sous forme de spray oral.

La dose moyenne était comprise entre 5 et 10 sprays par jour pour la sclérose en plaques sans amélioration significative de la douleur et était de 8,9 sprays par jour pour les névralgies avec une efficacité statistiquement significative de la douleur.

Des patients en bonne santé ont été évalués dans quatre études (71,73,82,84) ayant utilisé du CBD seul sous forme orale. Aucune de ces études n'a montré de résultat statistiquement significatif en faveur de l'utilisation du CBD. Dans ces études, il était utilisé sous forme orale avec des dosages imposés, compris entre 150 et 1600 mg par jour. Il ne pouvait y avoir de modulation des posologies du traitement et du placebo ce qui a pu limiter l'effet du CBD.

Les cinq études restantes concernaient les troubles temporo-mandibulaires, la maladie de Crohn, le syndrome de l'intestin irritable, les lombalgies aiguës et les douleurs post-opératoires (75,78,81,83,88). Parmi ces études, seule l'étude d'Aleksandra Nitecka-Butcha et al. (81) avec une utilisation sous forme topique du CBD entre 200 et 400 mg dans les troubles temporo-mandibulaires a montré une diminution statistiquement significative des douleurs.

Les pathologies de cette revue de la littérature étaient très variées et ne permettaient pas de dégager une réelle tendance au travers de ce regroupement par pathologie. Un nombre suffisant d'études pour une pathologie identique pourrait permettre une meilleure évaluation du CBD en limitant l'hétérogénéité de la population étudiée, ce qui renforcerait la généralisation des résultats pour ces pathologies.

Les formes pharmaceutiques et les dosages utilisés dans ces études étaient variés. Les formes étaient sublinguales, orales, ou topiques et les dosages journaliers ou en prise unique étaient compris entre 12,5 à 22,5 mg pour la forme sublinguale, entre 50 à 1600 mg pour les formes orales et entre 200 à 400 mg pour la forme topique.

On retrouvait donc une majorité de forme orale mais une efficacité statistiquement significative dans deux études avec du CBD sous forme topique à une dose de 200 à 400 mg par jour et sous forme sublinguale à une dose de 22,25 mg par jour, ce qui ne permettait pas d'établir de corrélation et de déterminer une relation dose-effet.

Parmi les autres données existantes, la revue de la littérature de S.A. Millar et al. (100), montre que de faibles doses de CBD n'ont pas permis d'amélioration de la douleur chronique et de la maladie de Crohn dans des essais contrôlés randomisés, ce qui corrobore l'absence de résultats dans le traitement des douleurs du syndrome de l'intestin irritable, de la maladie de Crohn et pour des patients en bonne santé.

La comparaison au cours de cette revue du CBD avec l'association de CBD et de THC est presque naturelle puisque la majorité des études ayant évalué le CBD dans la douleur est quasi exclusivement composée par son association. Les principales pathologies dans lesquelles une efficacité significative a été retrouvée concernent la spasticité dans la sclérose en plaques et les douleurs chez les patients atteints de cancer avancé. Concernant la forme utilisée et la posologie requise, le Sativex® présente une efficacité dans le traitement des douleurs sous forme de spray sublingual à une posologie moyenne de 8 à 10 sprays par jour de Sativex® (60–63,94,96,101–106). La forme orale ou inhalée a également été évaluée mais la forme topique pour cette association n'a pas fait l'objet d'étude jusqu'à présent.

L'ensemble des données que nous avons recueillies ne nous permet donc pas d'établir de conclusion concernant les pathologies ou le choix de la forme pharmaceutique qui présentent des résultats significatifs dans le traitement des douleurs. L'hétérogénéité des études de notre revue, leur faible nombre et la grande diversité des formes pharmaceutiques a pu limiter le regroupement des résultats pour établir une conclusion.

IV.3.2. Les effets indésirables

Toute thérapeutique pharmacologique ou apparentée présente des effets secondaires ou indésirables. Ces effets sont indissociables du traitement et peuvent nécessiter la diminution de la posologie des traitements ou encore un arrêt si ceux-ci sont trop invalidants.

Les effets indésirables de l'utilisation du CBD pour sept études étaient variés et principalement représentés par les nausées, les vomissements, les céphalées, les vertiges, la somnolence et la sécheresse buccale (71,72,74,75,78,82,83).

Ces symptômes n'étaient pas invalidants et n'ont pas nécessité le retrait des patients. Seule une patiente ayant présenté un état présyncopal dans l'étude CANAB I a été exclue de l'étude et un patient a présenté une réaction cutanée locale dans l'étude d'Amer Haffar et al. (88).

Le CBD a présenté un effet euphorisant dans l'étude de William Notcutt et al. (72) considéré comme étant moins fréquent dans le groupe CBD avec moins de cinq patients concernés que dans le groupe THC et THC : CBD avec deux à trois fois plus de patients ayant présenté cet effet indésirable.

L'étude d'Aleksandra Nitecka-Butcha et al. (81) n'a pas retrouvé d'effet indésirable et celle de Kristen C. Cochrane-Snyman et al. (84) n'a pas étudié les effets secondaires.

Les effets indésirables retrouvés dans cette revue sont concordants avec les études de Marilyn A. Huestis et al. et d'Edward Chesney et al. qui avaient constaté une fatigue, une somnolence, l'apparition de troubles digestifs (diarrhées et vomissements) au sein de leurs revues respectives (107,108) et qui sont donc en faveur de l'utilisation du CBD chez l'homme.

La sécurité vraisemblable de ce traitement permettrait donc de superviser plus aisément son utilisation pour les patients sans craindre des effets néfastes trop importants.

IV.4. Place du CBD dans la prise en charge de la douleur en médecine générale

Notre revue de la littérature avait également pour objectif secondaire de pouvoir fournir des informations sur la prise en charge de la douleur par le CBD seul pour les médecins généralistes et les patients recherchant une alternative thérapeutique à leur douleur.

IV.4.1. Prise en charge de la douleur en médecine générale

La médecine générale a toujours eu une place importante dans la prise en charge de la douleur. Celle-ci représenteraient 63 % des motifs de consultation et le médecin généraliste est donc la plupart du temps le premier acteur de la prise en charge des douleurs. Il est d'ailleurs souvent à l'origine de leur traitement, de la mise en place de thérapeutiques non pharmacologiques et de l'orientation vers les structures de prise en charge des douleurs chroniques (109).

Les thérapeutiques antalgiques sont multiples et permettent généralement une prise en charge plus aisée des douleurs aiguës. Ce sont les douleurs chroniques qui sont plus complexes à prendre en charge et pour lesquelles la mise en place de thérapeutiques efficaces nécessite plusieurs ajustements (efficacité au cours du temps, tolérance des thérapeutiques, évolution des douleurs, etc). De ce fait, certaines de ces douleurs sont réfractaires aux traitements initiés et posent la problématique de leur prise en charge médicale.

Cette prise en charge doit être centrée sur le patient et doit prendre en considération les aspects psychologiques et sociaux intimement liés aux douleurs chroniques. Ces aspects sont souvent abordés après l'initiation d'un traitement antalgique et après l'obtention d'un soulagement de la douleur des patients. Ils nécessitent une écoute et une compréhension des patients par le médecin généraliste, associée à une coordination avec plusieurs intervenants.

La prise en charge de la douleur nécessite ainsi une prise en charge multidisciplinaire (psychologue, kinésithérapeute, médecin de la douleur, médecin spécialisé...) qui est parfois difficile à mettre en place pour les patients (souhait du patient d'un seul interlocuteur connu, disponibilité des consultations spécialisées, isolement territorial). L'ensemble de ces difficultés et des composantes de la douleur recentre la place du médecin généraliste dans cette prise en charge globale.

La découverte d'un nouveau traitement antalgique, avec peu d'effets indésirables, pourrait alors offrir une nouvelle alternative ou association antalgique aux médecins généralistes dans la prise en charge des douleurs chroniques.

IV.4.2. Place du CBD pour les patients et les médecins généralistes

Le traitement de la douleur en médecine générale nécessite donc une alliance thérapeutique, une adhésion et une bonne observance des patients. Cependant, le libre accès du CBD et les nombreuses vertus qui lui sont attribuées favorisent la consommation des produits réalisés à partir de CBD par les patients. Cette consommation à visée antalgique est souvent utilisée par des patients dans le but de réduire leurs douleurs chroniques qu'ils considèrent alors comme réfractaires.

Les patients peuvent acheter du CBD sous de nombreuses formes (pommades, huiles, huiles alimentaires, thés, fleurs de CBD, etc.) dans des commerces variés (internet, boutiques spécialisées, supermarchés, pharmacies).

La molécule de CBD bénéficie d'un « effet de mode » et intéresse fortement les industriels (pharmaceutiques et non pharmaceutiques) qui semblent profiter de cet attrait et d'un manque de preuves médicales thérapeutiques chez l'homme intangibles, entretenant un fantasme thérapeutique du CBD. De plus, la vente de ces produits n'est donc pas réalisée par des vendeurs ayant des connaissances spécifiques sur le CBD. Cela pose la question de la pratique de certains professionnels de santé, notamment les pharmaciens qui peuvent proposer des produits à partir de CBD sans qu'ils n'aient des recommandations médicales clairement établies leur permettant d'orienter les patients vers une forme pharmaceutique spécifique ou une posologie adaptée.

Ce libre accès peut amener à des surconsommations de produits à partir de CBD sans que les effets indésirables ou les interactions avec d'autres thérapeutiques ne soient remis en question par les patients ou les professionnels de santé. De plus, les effets indésirables dans les thérapeutiques réalisées à partir de CBD seul semblent mineurs et il n'y a pas de précaution spécifique ou de contre-indication mises en évidence dans les études réalisées jusqu'à présent. Cette bonne tolérance facilite et accroît la consommation des produits à partir de CBD par les patients.

Cette consommation pose également la question du suivi de ces patients et de leur détournement des thérapeutiques usuelles, qu'elles soient pharmacologiques ou non pharmacologiques. Les patients ne présentant qu'un soulagement partiel de leurs douleurs seraient donc plus susceptibles de se détourner de la prise en charge médicale de la douleur pour s'orienter vers une automédication. Ils prennent donc le risque d'arrêter des thérapeutiques pouvant nécessiter un ajustement posologique, ne pas bénéficier d'alternatives ou de traitement conjoint et de perdre le suivi médical de ces douleurs (voire des pathologies causales) dont les composantes biologiques, psychologiques et sociales ne sont plus à démontrer. Ils prennent également le risque de s'éloigner d'une prise en charge multidisciplinaire nécessaire au traitement des douleurs chroniques.

L'absence d'effet clinique du CBD seul constaté au travers des études de cette revue de la littérature dans le traitement des douleurs semble éloigné de certains résultats d'études observationnelles réalisées aux Etats-Unis (110,111) et pourrait poser la question d'un effet placebo chez ces patients. L'effet placebo analgésique permet un contrôle des douleurs par l'activation de neurotransmetteurs comme la dopamine et permettrait aussi un renforcement des thérapeutiques antalgiques. Cet effet est renforcé par l'attente des patients et la suggestion médicale qui ne doit pas être mise de côté dans l'évaluation et dans les recommandations concernant le CBD seul (112).

Cet effet placebo ressenti pourrait par ailleurs être renforcé par d'autres caractéristiques pharmacologiques et thérapeutiques du CBD. D'autres propriétés du CBD également en cours d'évaluation sont effectivement mises en avant par la plupart des commerces proposant ces produits en vente libre telles qu'une action sur l'anxiété et les troubles du sommeil. Des études réalisées aux Etats-Unis par J Moltke et al. (113) et Shannon et al. (114) corroborent ces effets liés au CBD et renforcent l'attrait des produits réalisés à partir de CBD pour les patients.

On pourrait donc envisager de recommander aux médecins généralistes mais également aux spécialistes de ne pas orienter les patients vers des traitements antalgiques uniquement à partir de CBD devant l'absence de résultats actuels permettant l'établissement de recommandations.

Le potentiel effet placebo ne peut être exclu et le bénéfice ressenti par les patients n'est pas à négliger. Ainsi, dans l'attente d'études complémentaires permettant des recommandations claires sur la place du CBD seul dans le traitement de la douleur, le soutien des patients constatant un effet antalgique par cette consommation ne doit pas être rejeté et doit s'intégrer à la prise en charge globale de leur douleur.

IV.5. Bilan et perspectives

Cette revue de la littérature n'a pas montré de résultats statistiquement significatifs quant à l'utilisation de CBD seul dans des études randomisées contre placebo chez l'homme pour neuf des onze études retenues.

Ces résultats doivent être pondérés par les caractéristiques des études incluses dans notre revue de la littérature qui, dans leur ensemble, présentaient des points forts et des faiblesses.

Les points forts de ces études regroupaient les caractéristiques suivantes :

- L'utilisation d'essais contrôlés randomisés contre placebo avec une évaluation en crossover, en groupes parallèles et/ou en double aveugle ;
- L'utilisation de tests et d'échelles standardisés pour permettre l'évaluation de la douleur (EVA, NPS, tests sensoriels qualitatifs) ;
- L'utilisation de forme pharmaceutique sublinguale pour faciliter sa comparaison avec le Sativex® dans certaines des études sélectionnées ;
- L'utilisation d'une dose unique de CBD ou une posologie unique permettant de limiter les biais liés à une auto-administration.

Les études sélectionnées dans notre revue présentaient des points faibles qui regroupaient les caractéristiques suivantes :

- L'absence d'évaluation des douleurs neuropathiques périphériques et des douleurs mixtes ;
- Le manque de puissance de plusieurs études qui ont été sélectionnées ;
- La faible durée de réalisation de plusieurs des études incluses ;
- L'absence de phase de washout systématique entre les différentes séquences de certaines études ;
- La réalisation d'une période de rodage réalisée avec du CBD en association avec le THC ;
- Un manque de représentativité de certaines études par l'évaluation du CBD chez des patients en bonne santé.

La principale limite de cette revue de littérature est qu'elle n'a pas évalué l'association du CBD avec le THC et s'est focalisée uniquement sur la molécule de CBD. L'exclusion de cette association a réduit le nombre d'études sélectionnées de 29 à 11 articles et a limité le champ d'évaluation de la molécule de CBD. La prise en compte de l'ensemble de ces articles aurait pu mettre en avant une efficacité plus importante du CBD dans le traitement des douleurs mais il s'agissait ici d'explorer les effets thérapeutiques du CBD tel qu'il est désormais majoritairement disponible, c'est-à-dire seul, sans association au THC.

Enfin, la variété des formes pharmaceutiques (pommade, spray oral, capsule orale) et la diversité des posologies limitent la mise en place de recommandations pharmaceutiques de la molécule dans la prise en charge des différents types de la douleur.

Le CBD est une molécule mise en avant depuis un faible nombre d'années et les études randomisées contre placebo sont peu nombreuses. La crainte de l'usage du CBD est présente au sein des professionnels de santé car il est étroitement associé au THC qui a une connotation encore marquée par l'addictologie et les troubles psychoactifs induits. Cette crainte a entraîné de nombreuses précautions dans l'étude de cette molécule et dans l'élaboration des études cliniques chez l'homme, ce qui a pu restreindre le nombre d'études randomisées contre placebo réalisées sur le CBD seul.

Néanmoins, les résultats encourageants du CBD dans les mécanismes observés in vitro et chez l'animal de la douleur ne sont pas concordants avec les résultats de notre revue de la littérature. Ces résultats pourraient être liés aux différences physiologiques des voies de la douleur et du système endocannabinoïde chez les rongeurs par rapport à l'homme. Ils pourraient également être liés à une efficacité chez l'homme uniquement en association avec le THC ou d'autres traitements antalgiques.

L'association du THC et du CBD pour des proportions multiples est en cours d'évaluation en France depuis 2021 dans le traitement des douleurs neuropathiques réfractaires, la spasticité douloureuse de la SEP, les situations palliatives, les douleurs réfractaires en oncologie (liées aux traitements ou à la pathologie) et à certaines formes d'épilepsies résistantes aux traitements. Cette étude pourrait permettre d'obtenir d'autres éléments facilitant la mise au point de recommandations médicales pour l'association THC et CBD mais ne permettrait pas de distinguer l'effet du CBD seul.

La réalisation d'essais cliniques randomisés complémentaires semble donc indispensable pour l'établissement de recommandations concernant le CBD et évaluer son effet antalgique.

D'autres pistes pourraient également être explorées dans le traitement des douleurs, notamment par l'utilisation de phytocannabinoïdes différents. Les autres phytocannabinoïdes présentent des structures moléculaires très proches du CBD et du THC et des métabolites variés selon l'environnement. Ils pourraient être évalués dans l'interaction avec les voies de la douleur et dans leur efficacité dans la prise en charge de la douleur chez les animaux et chez l'homme et pourraient représenter une alternative thérapeutique intéressante.

En effet, d'après l'étude de Ethan B. Russo en septembre 2021 (115), le cannabigérol, qui est le précurseur moléculaire du cannabidiol, pourrait avoir des effets antalgiques dans les douleurs chroniques. Le cannabigérol peut cependant présenter des effets psychoactifs car il est également le précurseur du THC.

Mais un autre phytocannabinoïde, le cannabinol, qui ne présenterait pas d'effet psychoactif, aurait lui aussi un effet antalgique. Son évaluation, seul ou en association avec le CBD, dans l'étude de Hayes Wong en 2019, présente des premiers résultats prometteurs (116).

Conclusion

La réalisation de cette revue de la littérature sur la place du CBD dans la prise en charge de la douleur a montré peu d'efficacité clinique dans le traitement des différents types de la douleur.

Elle a cependant montré des résultats statistiquement significatifs dans le traitement de certaines douleurs chroniques concernant les douleurs neuropathiques centrales et les troubles temporo-mandibulaires.

Depuis la découverte de l'absence d'effet psychotrope du CBD et de son potentiel thérapeutique dans le traitement des douleurs, le CBD a été évalué à des fins thérapeutiques en association avec le THC. Cette association, souvent sous forme de spray oral (Sativex®), a montré une efficacité statistiquement significative pour de nombreuses douleurs chroniques mais la présence de THC dans sa composition implique l'adjonction de ses effets indésirables.

Par la suite, les études sur la molécule de CBD ont mis en évidence des interactions multiples avec le système endocannabinoïde et de nombreux récepteurs et mécanismes impliqués dans la régulation de la douleur pouvant induire un effet antalgique seul ou en association avec des thérapeutiques usuelles. Ces études ont été complétées par des recherches chez les animaux mettant également en avant les capacités antalgiques du CBD dans plusieurs types de douleurs.

Ces découvertes, associées à un libre accès au CBD, ont drastiquement accéléré les études sur cette molécule chez l'homme dans le but d'établir des recommandations médicales pour l'utilisation de ce traitement.

Cependant, les études évaluant le CBD seul sont peu nombreuses, difficilement comparables entre elles et ne sont pas représentatives de l'effet de cette molécule.

Cette étude est la première revue de la littérature évaluant la molécule de CBD dans des essais cliniques randomisés contre placebo sans qu'elle ne soit associée à la molécule de THC. Le THC associé au CBD sous forme de Sativex® a montré dans plusieurs études une efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales et dans les douleurs liées au cancer depuis plusieurs années.

Les résultats de cette revue de la littérature remettent donc en question l'efficacité de la molécule de CBD seule et interrogent sur la puissance de sa synergie avec le THC et les autres antalgiques dans le traitement de la douleur. Le potentiel thérapeutique du CBD seul dans le traitement des douleurs, par son action sur le système endocannabinoïde et par son action in vivo, ne peut cependant être mis de côté. Les résultats significatifs retrouvés pour certaines douleurs chroniques sont encourageants et des études complémentaires randomisées contre placebo de plus forte puissance et avec une forme pharmacologique adaptée à chaque type de douleur sont nécessaires pour permettre une meilleure évaluation clinique du CBD et l'établissement des futures recommandations.

La réalisation d'essais cliniques complémentaires, s'ils montraient une efficacité significative du CBD, permettrait de modifier la prise en charge de la douleur par les médecins généralistes en l'intégrant parmi les multiples traitements antalgiques. Ces nouvelles données faciliteraient également l'orientation des patients souhaitant utiliser le CBD comme thérapeutique antalgique.

Toutefois, afin de ne pas détourner certains patients des thérapeutiques usuelles et d'un suivi médical, il paraît important, dès à présent, que les médecins, et particulièrement les médecins généralistes, n'excluent pas d'office et par méconnaissance, le CBD des possibilités thérapeutiques auxquelles peuvent avoir accès les patients. Les médecins généralistes ne doivent pas exclure son utilisation et doivent prendre en considération un effet placebo non négligeable et la présence d'une excellente accessibilité et acceptabilité dans la population générale.

Ainsi, l'étude du CBD est actuellement en plein essor et de nombreuses études sont en cours de réalisation concernant cette molécule. Durant la période de recherche de cette revue de la littérature, neuf études répondant aux critères de sélection étaient en cours et n'ont pas pu être intégrées à cette revue de la littérature. Elles concernent le CBD seul pour quatre d'entre elles et du cannabis médical (sans molécule spécifique décrite) ou une association du CBD avec le THC pour les cinq autres.

Ces études évaluent les douleurs suivantes : les douleurs en soins palliatifs, dans le cadre des douleurs post-opératoires comparativement aux opioïdes, dans la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante, dans la neuro-inflammation cérébrale, dans les tumeurs du système nerveux central, pour l'évaluation de la douleur réflexe, dans les douleurs chez des patients en soins palliatifs et dans les cancers avancés, dans les douleurs neuropathiques chez des patients atteints de lésions médullaires, dans la sclérose en plaques ou encore dans les lombalgies chroniques.

Ces recherches en cours seront probablement renforcées par de futurs projets et permettront peut-être d'obtenir de nouveaux résultats qui compléteront l'évaluation du CBD dans d'autres douleurs chroniques ou dans des douleurs mixtes et exploreront éventuellement les effets d'autres phytocannabinoïdes dignes d'intérêt.

Références bibliographiques

1. Fauquet M. Le premier magasin de cannabis ouvre à Paris... et en toute légalité ! [Internet]. Paris Secret. 2018. Disponible sur: <https://parissecret.com/le-premier-magasin-de-cannabis-ouvre-a-paris-et-en-toute-legalite/>
2. CBD Dundees. L'histoire du CBD en France [Internet]. CBD Dundees. Disponible sur: <https://cbd-dundees.com/histoire-du-cbd-en-france/>
3. Benyamina A, Blecha L. Cannabis et analgésie. Douleur analg. juin 2012;25(2):78-82.
4. Cebedia. Une petite histoire du CBD [Internet]. Cebedia. 2020. Disponible sur: <https://cebedia.co/histoire-cbd/>
5. Halioua B, Astruc A, Bouhassira D. Histoire du cannabis médical. La Presse Médicale Formation. oct 2020;1(4):436-44.
6. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. Dialogues in Clinical Neuroscience. 30 sept 2020;22(3):223-8.
7. Halioua B, Astruc A, Bouhassira D. Histoire du cannabis médical. La Presse Médicale Formation. oct 2020;1(4):436-44.
8. Amico A. Utilisation thérapeutique du cannabis (Sativex®): de la sclérose en plaques aux innovations médicales. Université de Lorraine; 2016.
9. ElSohly MA, éditeur. Marijuana and the cannabinoids. Totowa, N.J: Humana Press; 2007. 322 p. (Forensic science and medicine).
10. Mechoulam R, Hanuš L. Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. Chemistry and Physics of Lipids. déc 2002;121(1-2):35-43.
11. Sholl L. Comment le système endocannabinoïde a-t-il été découvert - Cibdol [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.cibdol.fr/encyclopedie-du-cbd/comment-le-systeme-endocannabinoide-a-t-il-ete-decouvert>
12. Bioactif. Système endocannabinoïde et actions du CBD [Internet]. Bioactif. 2020. Disponible sur: <https://bioactif.eu/cbd-systeme-endocannabinoide/>
13. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. Med Sci (Paris). janv 2004;20(1):45-53.
14. Toczek M, Malinowska B. Enhanced endocannabinoid tone as a potential target of pharmacotherapy. Life Sciences. juill 2018;204:20-45.
15. Ho Karan. Système endocannabinoïde: définition et enjeux [Internet]. HO KARAN. Disponible sur: <https://hokaran.com/blogs/media/le-systeme-endocannabinoide-effets-cannabis>
16. MILDECA (Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives). CBD: le nouvel arrêté est paru [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/cbd-le-nouvel-arrete-est-paru>
17. Ministère de la Santé publique et de la sécurité sociale. Journal Officiel de la République Française - lois et décrets. 2 févr 3, 1971 p. 64.

18. Ministère de la Santé et de la protection sociale. Journal Officiel de la République Française - lois et décrets. 183 août 8, 2004.
19. Rédaction L. Dossier : Kanavape, la saga judiciaire qui a fait exploser le marché [Internet]. Vaping Post. 2021. Disponible sur: <https://fr.vapingpost.com/dossier-kanavape-la-saga-judiciaire-qui-a-fait-exploser-le-marche/>
20. Ministères des Solidarités et de la Santé. Journal Officiel de la République Française - lois et décrets. 110 déc 31, 2021.
21. Conseil d'état. L'interdiction de vendre à l'état brut des fleurs et feuilles provenant de variétés de cannabis sans propriétés stupéfiantes est suspendue. 2022.
22. La culture. Interchanvre [Internet]. Interchanvre. 2022. Disponible sur: https://www.interchanvre.org/la_culture#les_chiffres_cles
23. Brandvoice. Quels sont les produits à base de CBD disponibles sur le commerce ? [Internet]. Forbes France. 2022. Disponible sur: <https://www.forbes.fr/brandvoice/quels-sont-les-produits-a-base-de-cbd-disponibles-sur-le-commerce/>
24. Deli-Hemp. Deli-Hemp : N°1 du CBD Cannabis Légal en ligne [Internet]. Deli-Hemp. Disponible sur: <https://boutique.deli-hemp.fr/>
25. Ordre National des Pharmaciens. Point sur les produits contenant du cannabidiol (CBD) - Communications [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Point-sur-les-produits-contenant-du-cannabidiol-CBD>
26. Oasis Verte. Quels produits à base de CBD sont disponibles en France ? [Internet]. Oasis Verte. 2022. Disponible sur: <https://www.oasisverte.com/cbd/produits-cbd>
27. Green Exchange. Pack échantillons [Internet]. Green Exchange. 2020. Disponible sur: <https://green-exchange.eu/categorie-produit/pack-echantillon-cbd/>
28. HAS. Synthèse commission de la transparence - Epidyolex - première évaluation [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/epidyolex_13052020_synthese_ct18189.pdf
29. HAS. Synthèse commission de la transparence - Epidyolex - nouvelle indication [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/epidyolex_01122021_synthese_ct19233.pdf
30. Dr Lorin F. Histoire de la douleur : de l'Antiquité à nos jours [Internet]. PsychiatrieMed. 2015. Disponible sur: <https://www.psychiatriemed.com/textes/41-dr-fabrice-lorin/76-histoire-de-la-douleur-de-lantiquite-a-nos-jours-dr-fabrice-lorin.html>
31. Meyran R. La douleur : évolution d'un concept. In: La Santé [Internet]. Auxerre: Éditions Sciences Humaines; 2010. p. 37-42. (Synthèse). Disponible sur: <https://www.cairn.info/la-sante--9782912601933-p-37.htm>
32. International Association for the Study of Pain. Terminology | International Association for the Study of Pain [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>

33. Fournier-Charrière DÉ, Andreu-Gallien DJ, Chary-Tardy DAC, Sophie D, Duparc N, Gallo DA, et al. Les publications sur la douleur de l'enfant : une sélection des plus pertinentes en 2019- 2020. :2.
34. revised-definition-flysheets_R2.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: https://www.iasp-pain.org/wp-content/uploads/2022/04/revised-definition-flysheets_R2.pdf
35. Collège des Enseignants de Neurologie. Douleur. In: Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. 5ème. 2022. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/douleur>
36. Dubuc B, Robert P, Paquet D, Daigen A. les voies ascendantes de la douleur [Internet]. Le cerveau à tous les niveaux! Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_cl/i_03_cl_dou/i_03_cl_dou.html
37. Vergne-Salle PP. Physiopathologie de la douleur. Centre Hospitalier Universitaire de Limoges.
38. Vergne-Salle PP. Physiopathologie de la douleur. Centre Hospitalier Universitaire de Limoges.
39. Hasboun D. Neuroanatomie Fonctionnelle.
40. Fabre L. Gestion de la douleur en Thérapie Manuelle [Internet]. Gestion de la douleur en Thérapie Manuelle. Disponible sur: <https://gestiondeladouleurenthrapiemanuelle.wordpress.com/>
41. Palli-science. Voies ascendantes de la somesthésie [Internet]. Palli-Science : site officiel de formation en soins palliatifs et oncologie de 1ère ligne. 2013. Disponible sur: <https://palli-science.com/content/voies-ascendantes-de-la-somesthesie>
42. Département d'anesthésiologie de Montréal. Les voies de la douleur [Internet]. Disponible sur: <https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/Chap-1-Les-Voies-de-la-Douleur.pdf>
43. Levesque DA. Physiopathologie pratique de la douleur Classification des douleurs. :73.
44. HAS. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient [Internet]. 2008. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_synthese.pdf
45. Boureau F, Doubrère JF. Le concept de douleur. Du symptôme au syndrome. 1988.
46. Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs. Les échelles de la douleur | SFAP [Internet]. SFAP. 2014. Disponible sur: <https://sfap.org/rubrique/les-echelles-de-la-douleur>
47. HAS. Liste des échelles acceptées pour mesurer la douleur [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/liste_echelles_acceptees_2022.pdf
48. Meyer S. The IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). Séminaire annuel du CETD; 2019 juin 6.
49. Mimoun A. L'évaluation quantitative sensorielle (quantitative sensory testing, qst) : intérêts et application dans l'investigation des douleurs oro-faciales chroniques. 7 déc 2017;79.

50. Physiopedia. Central Sensitisation Inventory [Internet]. Physiopedia. 2022. Disponible sur: https://www.physio-pedia.com/Central_Sensitisation_Inventory
51. Ho Karan. Le CBD - La molécule et ses applications [Internet]. HO KARAN. Disponible sur: <https://hokaran.com/blogs/media/le-cbd-la-molecule-et-ses-applications>
52. Micallef J, Batisse A, Revol B. Pharmacologie du cannabidiol : points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme. *Thérapies*. févr 2022;S0040595722000312.
53. Russo EB. Clinical Endocannabinoid Deficiency (CECD). *Neuroendocrinology Letters*. févr 2004;25:30-9.
54. Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *International Journal of Molecular Sciences*. 1 nov 2020;21(8870):8870.
55. Kwiatkoski M, Guimarães FS, Del-Bel E. Cannabidiol-treated Rats Exhibited Higher Motor Score After Cryogenic Spinal Cord Injury. *Neurotox Res*. avr 2012;21(3):271-80.
56. Costa B, Trovato AE, Comelli F, Giagnoni G, Colleoni M. The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*. févr 2007;556(1-3):75-83.
57. Hammell DC, Zhang LP, Ma F, Abshire SM, McIlwrath SL, Stinchcomb AL, et al. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *Eur J Pain*. juill 2016;20(6):936-48.
58. Sagi V, Lei J, Kiven SB, Tran H, Gupta K. Cannabidiol Reduces Acute and Chronic Hyperalgesia in Humanized Sickle Mice. *Blood*. 13 nov 2019;134:77.
59. David M, Sparfel-Berlivet L, Aninat C, Juchault C. Usage thérapeutique du cannabis en France : cas particulier du Sativex®. Université de Rennes; 2016.
60. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain*. mai 2012;13(5):438-49.
61. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 15 déc 2007;133(1-3):210-20.
62. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage*. févr 2018;55(2):179-188.e1.
63. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 27 sept 2005;65(6):812-9.
64. Korsia-Meffre S. Cannabis thérapeutique : publication du décret autorisant l'expérimentation sur la mise à disposition dans 5 indications [Internet]. VIDAL. 2020. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/25970-cannabis-therapeutique-publication-du-decret-autorisant-l-experimentation-sur-la-mise-a-disposition-dans-5-indications.html>

65. Schilling JM, Hughes CG, Wallace MS, Sexton M, Backonja M, Moeller-Bertram T. Cannabidiol as a Treatment for Chronic Pain: A Survey of Patients' Perspectives and Attitudes. *J Pain Res.* 5 mai 2021;14:1241-50.
66. Good PD, Greer RM, Huggett GE, Hardy JR. An Open-Label Pilot Study Testing the Feasibility of Assessing Total Symptom Burden in Trials of Cannabinoid Medications in Palliative Care. *Journal of Palliative Medicine.* 1 mai 2020;23(5):650-5.
67. Cuñetti L, Manzo L, Peyraube R, Arnaiz J, Curi L, Orihuela S. Chronic Pain Treatment With Cannabidiol in Kidney Transplant Patients in Uruguay. *Transplant Proc.* mars 2018;50(2):461-4.
68. Xu DH, Cullen BD, Tang M, Fang Y. The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. *CPB.* 29 avr 2020;21(5):390-402.
69. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie, la Revue.* janv 2015;15(157):39-44.
70. DUMG de Toulouse, Université Paul Sabatier - Toulouse III, Brillac T. e-respect. *Revue des Etudiants en Soins Primaires & Chercheurs Toulousains [Internet].* mars 2013;3. Disponible sur: <https://dumg-toulouse.fr/uploads/d3469d2d8d0f6cd64fe0448759b61bb5373611b1.pdf>
71. Arout CA, Haney M, Herrmann ES, Bedi G, Cooper ZD. A placebo-controlled investigation of the analgesic effects, abuse liability, safety and tolerability of a range of oral cannabidiol doses in healthy humans. *Br J Clin Pharmacol [Internet].* 2021;((Arout C.A.; Haney M.) Division on Substance Use Disorders, New York Psychiatric Institute and Department of Psychiatry, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, United States). Disponible sur: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2013257781&from=export>
72. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 « N of 1 » studies. *Anaesthesia.* mai 2004;59(5):440-52.
73. Schneider T, Zurbriggen L, Dieterle M, Mauermann E, Frei P, Mercer-Chalmers-Bender K, et al. Pain response to cannabidiol in induced acute nociceptive pain, allodynia, and hyperalgesia by using a model mimicking acute pain in healthy adults in a randomized trial (CANAB I). *Pain.* 2022;163(1):E62-71.
74. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil.* févr 2003;17(1):21-9.
75. van Orten-Luiten ACB, de Roos NM, Majait S, Witteman BJM, Witkamp RF. Effects of Cannabidiol Chewing Gum on Perceived Pain and Well-Being of Irritable Bowel Syndrome Patients: A Placebo-Controlled Crossover Exploratory Intervention Study with Symptom-Driven Dosing. 2021; Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1089/can.2020.0087>

76. Korsia-Meffre S. Études Nof1 : un outil d'évaluation et de pédagogie trop peu employé [Internet]. VIDAL. 2021. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26936-etudes-n-of-1-un-outil-d-evaluation-et-de-pedagogie-trop-peu-employe.html>
77. Diezi L, Buclin T. N-of-1 trials ou essais thérapeutiques individuels : un test probant pour diagnostiquer l'efficacité thérapeutique [Internet]. Revue Medicale Suisse. 2019. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2019/revue-medicale-suisse-670/n-of-1-trials-ou-essais-therapeutiques-individuels-un-test-probant-pour-diagnostiquer-l-efficacite-therapeutique>
78. Naftali T, Mechulam R, Marii A, Gabay G, Stein A, Bronshtain M, et al. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci.* 1 juin 2017;62(6):1615-20.
79. Société Nationale Française de Colo-Proctologie. CDAI – (Crohn Disease Activity Index) (score de Best) [Internet]. Disponible sur: <https://www.snfcfp.org/wp-content/uploads/2017/03/CDAI-%E2%80%93-Crohn-Disease-Activity-Index-score-de-Best.pdf>
80. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the harvey-bradshaw index: *Inflammatory Bowel Diseases.* avr 2006;12(4):304-10.
81. Nitecka-Buchta A, Nowak-Wachol A, Wachol K, Walczyńska-Dragon K, Olczyk P, Batoryna O, et al. Myorelaxant Effect of Transdermal Cannabidiol Application in Patients with TMD: A Randomized, Double-Blind Trial. *Journal of Clinical Medicine.* 1 nov 2019;8(11):1886.
82. Dieterle M, Zurbriggen L, Mauermann E, Mercer-Chalmers-Bender K, Frei P, Ruppen W, et al. Pain response to cannabidiol in opioid-induced hyperalgesia, acute nociceptive pain, and allodynia using a model mimicking acute pain in healthy adults in a randomized trial (CANAB II). 2022; Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002591>
83. Bebee B, Taylor DM, Bourke E, Pollack K, Foster L, Ching M, et al. The CANBACK trial: a randomised, controlled clinical trial of oral cannabidiol for people presenting to the emergency department with acute low back pain. *Med J Aust.* mai 2021;214(8):370-5.
84. Cochrane-Snyman KC, Cruz C, Morales J, Coles M. The Effects of Cannabidiol Oil on Noninvasive Measures of Muscle Damage in Men. *Med Sci Sports Exerc.* 1 juill 2021;53(7):1460-72.
85. Coudreuse JM, Dupont P, Nicol C. Douleurs musculaires post-effort. *Journal de Traumatologie du Sport.* juill 2007;24(2):103-10.
86. Quinio M. Le travail musculaire excentrique dans la prise en charge de patients atteints de tendinopathie patellaires ou achilléennes. 2012;44.
87. Bernard PL, Amato M, Degache F, Edouard P, Ramdani S, Blain H, et al. Reproducibility of the time to peak torque and the joint angle at peak torque on knee of young sportsmen on the isokinetic dynamometer. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* mai 2012;55(4):241-51.

88. Haffar A, Khan IA, Abdelaal MS, Banerjee S, Sharkey PF, Lonner JH. Topical Cannabidiol (CBD) After Total Knee Arthroplasty Does Not Decrease Pain or Opioid Use: A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Arthroplasty* [Internet]. 4 avr 2022; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883540322003837>
89. Hickernell TR, Lakra A, Berg A, Cooper HJ, Geller JA, Shah RP. Should Cannabinoids Be Added to Multimodal Pain Regimens After Total Hip and Knee Arthroplasty? *The Journal of Arthroplasty*. déc 2018;33(12):3637-41.
90. Klasser GD. Troubles et dysfonctions temporo-mandibulaires - Troubles bucco-dentaires [Internet]. *Manuels MSD pour le grand public*. 2021. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-bucco-dentaires/troubles-et-dysfonctions-temporo-mandibulaires/troubles-et-dysfonctions-temporo-mandibulaires>
91. Conte A, Bettolo CM, Onesti E, Frasca V, Iacovelli E, Gilio F, et al. Cannabinoid-induced effects on the nociceptive system: A neurophysiological study in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *European Journal of Pain*. 1 mai 2009;13(5):472-7.
92. Stokosa JJ. Douleur du moignon - Sujets spéciaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2021. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/sujets-sp%C3%A9ciaux/proth%C3%A8ses-des-membres/douleur-du-moignon>
93. Maldonado R, Baños JE, Cabañero D. The endocannabinoid system and neuropathic pain. *Pain*. févr 2016;157(Supplement 1):S23-32.
94. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M, Taylor L, Lauder H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain*. août 2014;18(7):999-1012.
95. Henry F. De la douleur « sine materia » à la douleur nociplastique Mais alors c'est dans la tête Docteur ? *Mardis de la douleur*; 2021 mai 18; Centre Hospitalier de Châteauroux.
96. Van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*. avr 2019;160(4):860-9.
97. Berger AA, Keefe J, Winnick A, Gilbert E, Eskander JP, Yazdi C, et al. Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. sept 2020;34(3):617-31.
98. Gazendam A, Nucci N, Gouveia K, Abdel Khalik H, Rubinger L, Johal H. Cannabinoids in the Management of Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 1 déc 2020;5(4):290-7.
99. Villanueva MRB, Joshaghani N, Villa N, Badla O, Goit R, Saddik SE, et al. Efficacy, Safety, and Regulation of Cannabidiol on Chronic Pain: A Systematic Review. *Cureus*. 14(7):e26913.
100. Millar SA, Stone NL, Bellman ZD, Yates AS, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol*. sept 2019;85(9):1888-900.

101. Langford RM, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* avr 2013;260(4):984-97.
102. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain.* déc 2004;112(3):299-306.
103. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage.* févr 2010;39(2):167-79.
104. Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Almog S, Meiri D, Konikoff FM. Oral CBD-rich Cannabis Induces Clinical but Not Endoscopic Response in Patients with Crohn's Disease, a Randomised Controlled Trial. *Journal of Crohn's and Colitis.* 1 nov 2021;15(11):1799-806.
105. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubbs RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* janv 2006;45(1):50-2.
106. Marková J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, et al. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci.* févr 2019;129(2):119-28.
107. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacol.* oct 2020;45(11):1799-806.
108. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *CN.* 13 sept 2019;17(10):974-89.
109. Attal N, Aubrun F, Authier N. Livre blanc de la douleur, État des lieux et propositions pour un système de santé éthique, moderne et citoyen [Internet]. Medline. 2017. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/09/livre_blanc-2017-10-24.pdf
110. Argueta DA, Ventura CM, Kiven S, Sagi V, Gupta K. A Balanced Approach for Cannabidiol Use in Chronic Pain. *Front Pharmacol [Internet].* 2020;11((Argueta D.A.; Ventura C.M.; Kiven S.; Gupta K.) Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of California, Irvine, Irvine, CA, United States). Disponible sur: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L631760390&from=export>
111. Corroon J, Phillips JA. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. *Cannabis and Cannabinoid Research.* juill 2018;3(1):152-61.
112. Berna C, Cojan Y, Vuilleumier P, Desmeules J. Effet placebo analgésique : apport des neurosciences. *Revue Médicale Suisse.* 2011;1390-3.
113. Moltke J, Hindocha C. Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. *J Cannabis Res.* 18 févr 2021;3(1):5.

114. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *TPJ*. mars 2019;23(1):18-041.
115. Russo EB, Cuttler C, Cooper ZD, Stueber A, Whiteley VL, Sexton M. Survey of Patients Employing Cannabigerol-Predominant Cannabis Preparations: Perceived Medical Effects, Adverse Events, and Withdrawal Symptoms. *Cannabis Cannabinoid Res*. 27 sept 2021;
116. Wong H, Cairns BE. Cannabidiol, cannabinal and their combinations act as peripheral analgesics in a rat model of myofascial pain. *Archives of Oral Biology*. août 2019;104:33-9.

Annexes

Annexe 1. Critère de sélection des articles	104
Annexe 2. Résumé des études	106

Annexe 1. Critère de sélection des articles

Bases de données	Recherche avancée	Critères avancés	Mots clés	Résultats recherche décembre 2021	Documents inclus dans ZOTERO	Résultats recherche nouvelles publications avril 2022	Documents supplémentaires inclus dans ZOTERO	Total inclus dans ZOTERO
BASE	oui	Titre	cannabidiol and pain	90	90	20	30	120
BioMed Central	non		cannabidiol and pain	164	164	14	20	184
BMJ	oui	Résumé et Titre	cannabidiol and pain	12	12	0	0	12
CAIRN	non		cannabidiol and pain	4	4	0	0	4
Cambridge University Press	non		cannabidiol	44	41	0	0	41
CISMeF	oui		cannabidiol et douleur	4	4	0	0	4
Clinical Key Student	non		cannabidiol and pain	11	11	0	0	11
Cochrane Library	oui	MeSH	#1[cannabidiol]explode all tree, #2[pain]explode all tree, #1 AND #2	22	22	2	2	24
De Gruyter	non		cannabidiol and pain	30	30	0	0	30
DOAJ	non	Articles	cannabidiol and pain	90	90	9	10	100
DocDocPro	non		cannabidiol and pain	5	5	0	0	5
EMBASE	oui	Résumé et Titre, Cochrane, Revue systématique, Métaanalyse, Essai contrôlé, essai contrôlé randomisé	cannabidiol:ab,ti AND pain:ab,ti AND cannabidiol:kw AND pain:kw	55	55	3	25	80
eVIDAL	non		cannabidiol and pain	2	0	0	0	0
Google Scholar	oui	Anglais, Français	cannabidiol pain-marijuana - cannabis	1110	995	40	55	1050
HAL	oui		cannabidiol	27	27	8	30	57
ISTEX	oui		cannabidiol AND pain* NOT (marijuana OR cannabis*)	181	181	32	33	214
John Libbey	non		cannabidiol and pain	2	2	0	0	2

Bases de données	Recherche avancée	Critères avancés	Mots clés	Résultats recherche décembre 2021	Documents inclus dans ZOTERO	Résultats recherche nouvelles publications avril 2022	Documents supplémentaires inclus dans ZOTERO	Total inclus dans ZOTERO
LISSa	oui		cannabidiol et douleur	2	2	0	0	2
Nature	non		cannabidiol and pain	217	217	4	4	221
NEJM	oui		cannabidiol and pain	8	8	1	1	9
Oxford University Press	oui		cannabidiol and pain	293	293	11	11	304
PLOS one	oui		cannabidiol AND pain	80	80	3	3	83
PubMed	oui	MeSH	cannabidiol AND pain [MeSHterms]	229	229	23	30	259
SAGE Journal	oui		[All cannabidiol] AND [All pain] AND [Keywords cannabidiol]	41	41	2	2	43
SantePsy	non		cannabidiol and pain	0	0	-	-	0
Sciences Direct	oui	Titre, Résumé, Mots clés	cannabidiol and pain	125	125	8	25	150
Scopus	oui	Anglais, Français	cannabidiol AND pain TITLE-ABS-KEY (cannabidiol AND pain) AND NOT marijuana AND NOT cannabis	119	119	6	6	125
SCORE Santé	non		cannabidiol and pain	0	0	-	-	0
SpringerLink	oui		cannabidiol AND pain AND NOT (marijuana AND cannabis)	1032	1003	79	94	1097
SUDOC	non		cannabidiol and pain	4	4	2	2	6
These.fr	non		cannabidiol and pain	33	33	5	8	41
Visible Body	non		cannabidiol and pain	0	0	0	0	0

Annexe 2. Résumé des études

n°	Titre	Année de publication	Auteur	Pays	Type d'étude	Durée de l'étude	Type de douleur	Molécule utilisée	Forme thérapeutique et dosage (total)	Résultats	Résultats secondaires	Limites	Conclusion
1	A placebo-controlled investigation of the analgesic effects, abuse liability, safety and tolerability of a range of oral cannabidiol doses in healthy humans	2021	Caroline A. Arout et al.	Etats-Unis	Randomisée contre placebo, intra-sujet	4 semaines	douleur aigue (experimentalement induite)	CBD synthétique	voie orale : 200, 400 ou 800mg en une prise	augmentation significative de la douleur pour toutes les doses	augmentation significative du seuil de la douleur pour 200mg et augmentation non significative du seuil de tolérance pour 400mg	tests peu reproductibles, faible puissance, effet placebo renforcé (chez 3 patients)	le CBD sous forme orale n'a pas montré d'effet analgésique dans les douleurs aigues expérimentalement induite chez les sujets sains
2	A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms	2003	Derick T Wade et al.	Royaume-Uni	Ouverte puis randomisée contre placebo en crossover	10 semaines	douleur neuropathique	extrait de cannabis médical (THC, CBD, THC + CBD)	voie sublinguale : 9,4 sprays par jour de THC (23,5mg), 8,8 sprays par jour de THC + CBD (22mg + 22mg), 8,9 sprays par jour de CBD (22,25mg)	pas de diminution significative de IEN pour les 3 groupes	amélioration significative de IEVA pour les groupes CBD et THC	population hétérogène, faible puissance, échelles de mesures différentes avec multiplication des comparaisons, phase ouverte précédant l'étude et traitement par THC : CBD de secours, patients volontaires	le CBD et le THC sous forme de spray sublingual ont montré une amélioration significative des douleurs neuropathiques
3	Effect of cannabidiol chewing gum on perceived pain and well-being of irritable bowel syndrome patients : a placebo-controlled crossover exploratory intervention study with symptom-driven dosing	2021	Anne-Claire B. van Orten-Luilten et al.	Pays-Bas	Randomisée contre placebo en crossover	8 semaines	douleurs abdominales dans le syndrome de l'intestin irritable	CBD	voie orale (chewing-gum) : entre 0 et 1 par jour (60mg CBD)	pas de diminution de IEVA	pas de différence significative entre les groupes et entre les périodes d'intervention de l'effet du traitement	échelle d'évaluation non adaptée, dose faible utilisée	le CBD sous forme de chewing-gum n'a pas montré de diminution des douleurs abdominales dans le syndrome de l'intestin irritable
4	Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: Result from 34 'N of 1' studies*	2003	William Notcutt et al.	Royaume-Uni	étude N of 1 réalisée en série phase randomisée contre placebo en crossover	12 semaines	douleur chronique et douleurs neuropathiques	THC, CBD, THC + CBD	voie sublinguale : 5 à 10 sprays par jour (12,5 à 25mg de THC, CBD ou THC+CBD)	diminution significative des médianes de IEVA dans chaque groupe pour S1 et S2, pas de différence significative entre le CBD et le placebo	diminution significative de IEVA > 50% pour 9 patients sur 24 (groupe NoRM) dont 3 avec le CBD seul	absence de washout, durée du traitement courte, faible posologie	le CBD sous forme de spray sublinguale n'a pas montré de diminution significative des douleurs chroniques réfractaires ou douleurs neuropathiques, résultats encourageant pour l'association THC + CBD
5	Low-dose cannabidiol is safe but not effective in the treatment for Crohn's disease, a randomized controlled trial	2017	Timna Nertal et al.	Israël	Randomisée contre placebo	10 semaines	douleurs abdominales dans la maladie de Crohn	CBD	voie sublinguale : 0,3mg/kg CBD en 2 prises (poids moyen de 63kg, soit 18,9mg)	pas de diminution du score CDAI	/	facteur de confusion (tabac), critère d'évaluation peu précis, faible puissance	le CBD sous forme spray sublingual à faible dose n'a pas montré de diminution des douleurs abdominales dans la maladie de Crohn
6	Myorelaxant effect of transdermal cannabidiol application in patient with TMJD : a randomized, double-blind trial	2019	Aleksandra Nitecki-Buchta et al.	Pologne	Randomisée contre placebo en groupes parallèles	2 semaines	douleurs myofasciales	CBD	voie cutanée (pommade) : 2 applications par jour (calcul pour une application de 1 à 2g : 14,6 à 29,2mg CBD)	diminution significative du score VAS dans les 2 groupes	diminution significative du score VAS entre les groupes et de l'activité EMG de repos dans le groupe CBD	pas de limites distinctement établies (faible durée ? multiplication des analyses comparatives ?)	le CBD sous forme de pommade a montré une diminution significative dans les troubles temporo-mandibulaires

n°	Titre	Année de publication	Auteur	Pays	Type d'étude	Durée de l'étude	Type de douleur	Molécule utilisée	Forme thérapeutique et dosage (total)	Résultats	Résultats secondaires	Limites	Conclusion
7	Pain response to cannabidiol in induced acute nociceptive pain, allodynia, and hyperalgesia by using a model mimicking acute pain in healthy adults in a randomized trial (CANAB I)	2022	Tobias Schneider et al.	Suisse	Randomisée contre placebo en crossover	2 semaines	douleur aigue nociceptive, hyperalgesie, allodynie	CBD	voie orale : 800mg CBD en une prise	pas de diminution de l'EN, de l'hyperalgesie et de l'allodynie	/	faible durée d'évaluation, dosage unique, patients non représentatifs, faible puissance, dose unique	le CBD sous forme orale n'a pas montré d'effet antalgique dans les douleurs aiguës, l'hyperalgesie et l'allodynie expérimentalement induites
8	Pain response to cannabidiol in opioid-induced hyperalgesia, acute nociceptive pain, and allodynia using a model mimicking acute pain in healthy adults in a randomized trial (CANAB II)	2022	Markus Dieterle et al.	Suisse	Randomisée contre placebo en crossover	2 semaines	douleur aigue nociceptive, hyperalgesie, allodynie	CBD	voie orale : 1600mg CBD en deux prises de 800mg	pas de différence significative entre les groupes des EN, de l'hyperalgesie et de l'allodynie	/	faible durée d'évaluation, patients non représentatifs, faible puissance	le CBD sous forme orale n'a pas montré de diminution significative de l'OIH chez les patients atteints de cancer
9	The CANBACK trial : a randomised, controlled clinical trial of oral cannabidiol for people presenting to the emergency department with acute low back pain	2021	Bromwyn Bebee et al.	Australie	Randomisée contre placebo	24 heures	douleur aigue (lombaire)	CBD synthétique	voie orale : 400mg en une prise	pas de diminution significative de l'EN	/	dosage unique de CBD, antalgiques associés avant la prise du traitement, échelle d'évaluation inadéquate	le CBD sous forme oral n'a pas montré d'effet antalgique dans les douleurs lombaires aiguës
10	The effects of cannabidiol oil on noninvasive measures of muscle damage in men	2021	Kristen C. Cochran-Snyman et al.	Etats-Unis	Randomisée contre placebo en crossover	22 jours	douleur aigue (musculaire, expérimentalement induite)	CBD	voie orale : 150mg par jour en 2 prises	pas de diminution significative de l'EVA	/	dosage unique de CBD, administration du traitement	le CBD sous forme oral n'a pas montré d'effet antalgique dans les douleurs musculaires induites chez des patients non entraînés
11	Topical Cannabidiol (CBD) after total knee arthroplasty does not decrease pain or opioid use: a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial	2022	Amer Haflfar et al.	Etats-Unis	Randomisée contre placebo	6 semaines	douleur aigue (pose prothèse de genou)	CBD, CBD + huile essentielle (arnica et gaulthérie), huile essentielle	voie locale (topique) : 3 applications par jour (360mg CBD)	pas de diminution significative de l'EVA	Augmentation significative de l'EVA à J2	dosage unique de CBD, antalgiques associés	le CBD sous forme topique en association avec les thérapeutiques antalgiques usuelles n'a pas montré de diminution significative des douleurs au décours d'une pose de prothèse de genou

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Quelle est la place du Cannabidiol (CBD) dans la prise en charge de la douleur chez l'homme ? Revue systématique de la littérature d'études contrôlées randomisées.

Le cannabidiol (CBD) est un phytocannabinoïde dérivé du cannabis dont la structure interagit avec le système endocannabinoïde et les voies de la douleur. L'absence d'effet psychoactif a permis un libre accès à des produits composés uniquement de CBD dans de nombreux commerces. L'essor de ces produits présentés comme dotés d'effet antalgique et le nombre croissant de consommateurs ont relancé la nécessité de recommandations pour les médecins généralistes et les patients au travers d'études de fort niveau de preuve.

Le but de cette revue systématique de la littérature était d'évaluer le CBD seul dans la prise en charge de la douleur chez l'homme au travers d'essais contrôlés randomisés contre placebo. Elle a montré une efficacité du CBD dans les troubles temporo-mandibulaires et certaines douleurs neuropathiques centrales mais n'a pas démontré de lien spécifique entre l'utilisation du CBD, la forme galénique employée et les pathologies concernées par les douleurs. Ces résultats sont concordants avec plusieurs études réalisées sur le CBD seul ou associé au THC n'ayant pu aboutir à des recommandations claires. La présence de certains biais dans la conception de ces études a pu contribuer à ces résultats.

La perspective d'un usage du CBD dans le traitement de la douleur reste donc réservée et nécessitera des essais randomisés complémentaires. L'établissement de recommandations médicales n'est ainsi pas encore possible et l'utilisation du CBD seul comme antalgique doit être prudente.

Plusieurs études sont en cours sur le CBD dans le traitement des douleurs liées au cancer ou à la sclérose en plaques et pourraient aboutir à de nouveaux résultats et indications de ce traitement.

Mots-clés : cannabidiol, CBD, douleur, phytocannabinoïdes

Interest of Cannabidiol (CBD) in the management of pain in humans? Systematic review of randomized controlled studies.

Cannabidiol (CBD) is a cannabis-derived phytocannabinoid whose structure interacts with the endocannabinoid system and pain pathways. The lack of psychoactive effect has allowed free access to CBD-only products in many stores. The rise of these products presented as having an analgesic effect and the increasing number of consumers have rekindled the need for recommendations for general practitioners and patients through studies with a high level of evidence.

The aim of this systematic review of the literature was to evaluate CBD alone in the management of pain in humans through randomized placebo-controlled trials. It has shown an effectiveness of CBD in temporomandibular disorders and some central neuropathic pain but has not demonstrated a specific link between the use of CBD, the galenic form used and the pathologies concerned by the pain. These results are consistent with several studies conducted on CBD alone or combined with THC that have not led to clear recommendations. The presence of certain biases in the design of these studies may have contributed to these results.

The prospect of using CBD in the treatment of pain therefore remains reserved and will require further randomized trials. The establishment of medical recommendations is thus not possible yet and the use of CBD alone as an analgesic must be cautious.

Several studies are underway on CBD in the treatment of pain related to cancer or multiple sclerosis and could lead to new results and indications for this treatment.

Keywords : cannabidiol, CBD, pain, phytocannabinoids

