HAL
open science

Utilisation et efficacité des cannabinoïdes dans la prise en charge des douleurs neuropathiques

Loïc Belz

To cite this version:

Loïc Belz. Utilisation et efficacité des cannabinoïdes dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03627199

HAL Id: dumas-03627199

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03627199

Submitted on 1 Apr 2022

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

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

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2022 Thèse n°38

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présenté et soutenue publiquement

Par BELZ Loïc

Né le 28 Mars 1992 à Schœlcher

Le 28 Mars 2022 à 9h30

Utilisation et efficacité des cannabinoïdes dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.

Sous la direction de M. DECENDIT Alain

Membres du jury

M. DECENDIT Alain	Président
MME. CICERON Anne	Jurée
MME. BARRON Emmanuelle	Jurée

Remerciements

Tout d'abord à M. DECENDIT pour avoir accepté d'être le directeur de cette thèse, pour l'aide que vous m'avez apportée dans la rédaction et pour avoir accepté de présider le jury de soutenance.

Aux membres du jury, Mme. CICERON, Mme. BARRON pour avoir accepté de siéger et évaluer cette thèse.

Des remerciements particuliers à Anne. Ma première expérience professionnelle dans l'industrie pharmaceutique sous ta tutelle fût un vrai plaisir.

Merci également aux membres LCDS, avoir des amis comme vous est quelque chose que je souhaite à tous. Merci pour votre présence malgré la distance qui nous sépare maintenant.

À toute ma famille, spécialement pour mes parents. Maman, merci pour l'accompagnement tout au long de mes études malgré les difficultés. Papa, merci pour ton soutien malgré la distance et le décalage horaire.

A Pelée et Fournaise, nos deux petits monstres qui nous accompagnent depuis maintenant 7 ans, pour les distractions, bienvenues ou non, durant toute cette période.

Enfin à toi Laura, ma Doudou, ma petite femme que j'aime. Merci d'être toi, d'être aussi forte malgré toutes les épreuves, et de prendre encore le temps d'être là pour moi et les autres. Tu es ma motivation et je souhaite être à tes côtés aussi longtemps que cela nous sera possible. Merci de m'avoir boosté, aidé et surtout corrigé.

Table des matières

I. La douleur (1) 8
1. Définition 8
2. Types de douleurs 8
A. Douleurs aiguës 8
B. Douleurs chroniques 9
C. Douleurs neuropathiques 9
3. Voies de la douleur 9
A. Premier neurone 10
B. Deuxième neurone et circuit spinal 16
C. Troisième neurone 18
D. Rétrocontrôle et voies descendantes 18
II. Douleurs neuropathiques 20
1. Diagnostic (11) 21
2. Évaluation 23
III. Traitements de la douleur 23
1. Prise en charge des douleurs « classique » 24
A. Évaluation 24
B. Traitements médicamenteux. (3) 27
2. Traitements pour les douleurs neuropathiques (4) 32
A. Médicaments de première intention (6)(7)(8)(9) 32
B. Médicaments de deuxième intention (6)(7)(8)(9) 34
C. Médicaments de troisième intention 35
3. Traitements non médicamenteux (19)(20)(21) 36
A. Acupuncture 36
B. Tai Chi 36
C. Yoga (23) 36
D. Hypnose 36
E. Kinésithérapie 37
F. Massage 37
G. Ostéopathie (24) 37
H. Électrostimulation 37
IV. Cannabis et cannabinoïdes 37
1. À travers l'Histoire (25) (26) 38
A. Préhistoire et antiquité 38
B. Moyen Age 38
C. Renaissance 39
D. Temps modernes 39

E. Époque contemporaine 40
2. Aspect botanique 41
A. Classification 41
B. Composante visuelle 42
3. Composition biochimique 45
A. Cannabinoïdes 45
B. Terpènes 46
C. Autres composés 47
4. Toxicité (39) 48
V. Le système endocannabinoïde 49
1. Découverte (40)(41) 49
2. Récepteurs 49
A. CB1 51
B. CB2 51
C. GPR55 51
3. Cannabinoïdes endogènes 51
A. Synthèse et dégradation des endocannabinoïdes 52
4. Activités des phyto-cannabinoïdes 53
A. Activités générales du THC (45) 53
B. Activités anti-douleur 54
C. Activités du CBD (44)(49) 55
5. Cibles moléculaires du CBD (49) 56
A. Récepteurs couplés à la protéine G 56
B. Canaux ioniques 57
C. Transporteurs intracellulaires 58
D. Enzymes 59
E. Nucléaires 59
VI. Essais cliniques 59
1. Essais cliniques 60
A. Cannabinoïdes et douleurs neuropathiques 60
B. CBD et thérapeutique 63
2. Conclusion générale sur les essais cliniques 69
VII. Cannabinoïdes en France 69
1. Législation 69
2. Encadrement de la recherche 70
3. Grand public et CBD 71
VIII. Conclusion 72

Table des Annexes

Annexe 1 Questionnaire DN4 88
Annexe 2 Questionnaire concis sur la douleur (2 pages) 89
Annexe 3 Questionnaire NPSI 91
Annexe 4 Tableau de références pour les essais cliniques concernant les cannabinoïdes dans la douleur neuropathique (2 pages) 92
Annexe 5 Tableau de références pour les essais cliniques concernant l'utilisation du CBD en thérapeutique (8 pages) 94

Table des Figures

Figure 1 Trajet de la douleur (1) 10
Figure 2 Seuil d'activation des nocicepteurs (1) 12
Figure 3 Forme quaternaire des canaux TRP en homo ou hétéro tétramères (5) 12
Figure 4 Activité des canaux TRP en fonction de la température (1) 13
Figure 5 Polymodalité nocicepteurs (1) 13
Figure 6 Dermatomes (6) 15
Figure 7 Recouvrement des dermatomes (1) 15
Figure 8 Exemple de boucle reflexe (1) 16
Figure 9 La synapse glutamatergique (8) 18
Figure 10 Représentation du Gate control (1) 19
Figure 11 Schéma des voies de la douleur. (3) 20
Figure 12 EVA enfant 24
Figure 13 Bonhomme douleur (15) 25
Figure 14 FPS (15) 26
Figure 15 Paliers de l'OMS (16) 28
Figure 16 Évolution de la consommation des antalgiques de palier I (16) 29
Figure 17 Cibles pharmacologiques des médicaments recommandés dans le traitement des douleurs neuropathiques (18) 35
Figure 18 Représentation de l'empereur Chen Nung et pied de cannabis (25) 38
Figure 19 Planche botanique de Cannabis Sativa (27) 40
Figure 20 Caractéristiques visuelles des plants de Cannabis (31) 43
Figure 21 Feuilles de C. sativa, C. indica et C. ruderalis 43
Figure 22 Fleur male (gauche) et femelle (droite) de Cannabis 43
Figure 23 Trichomes (34) 44
Figure 24 Graines de cannabis 44
Figure 25 Formules chimiques des acides Δ^9 THCA-A et THCA-B et du Δ^9 THC (37) 45
Figure 26 Représentation du CBDA (gauche) et du CBD (droite) (38) 46
Figure 27 Représentation du CBGA (38) 46
Figure 28 Représentation du D-limonène (gauche), beta-myrcène (centre) et alpha-pinène (2 à droite) 47
Figure 29 Représentation du cannflavin A (gauche) et B (droite) 48
Figure 30 Structure des récepteurs CB1 et CB2 (42) 50
Figure 31 Distribution des récepteurs CB1 et CB2 dans l'organisme (42) 50
Figure 32 Structures chimiques du THC et des cannabinoïdes endogènes (41) 52
Figure 33 Synthèse et dégradation de l'anandamide et du 2-AG (40) 53
Figure 34 Représentation schématique des cibles RCPG du CBD (49) 57
Figure 35 Représentation schématiques des canaux ioniques cibles du CBD (49) 58
Figure 36 Représentation schématique des transporteurs cibles du CBD (49) 58
Figure 37 Représentation schématique des cibles enzymatiques du CBD (49) 59

Tables des Abréviations

2-AG : 2-arachidonyl glycérol

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMPA : α-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate

ATC : anti dépresseur tricycliques

Ca_v : canaux calciques voltage dépendant

CBDA : acide cannabidiolic

CBD : cannabidiol

CBGA : acide cannabigérolic

CGRP : calcitonin gene-related peptide

DN4 : diagnostic de douleur neuropathique 4

ECPA : échelle comportementale de la douleur chez la personne âgée

EIs : effets indésirables

EVA : Échelle visuelle analogique

EVS : échelle verbale simple

FPS : facial pain scale

GABA : gamma-aminobutyric acid

IASP : International Association for the Study of Pain

IRSN : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

MAP : mitogen activated protein

Na_v : canaux sodique voltage dépendant

NGF : nerve growth factor

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

OFDT : observatoire français des drogues et toxicomanies

OMS : organisation mondiale de la santé

SNA : système nerveux autonome

THCA : Δ^9-tétrahydrocannabinol acid

THC : Δ^9-tétrahydrocannabinol

TRP : transient receptor potential

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VPL : ventro postéro lateral

Introduction

La douleur est physiologique et est nécessaire au bon fonctionnement du corps. Son dérèglement est cependant fréquent et est la cause de nombreuses consultations médicales. Il existe également une grande variété de médicaments et molécules utilisés afin de soulager la douleur. Certaines manifestions de la douleur sont pourtant résistantes aux traitements conventionnels et incapacitent grandement les personnes atteintes. L'absence de soulagement entraîne l'exploration et l'utilisation de méthodes ou de produits alternatifs par les patients.

Ainsi, il fut rapporté par les patients de pays ayant autorisé l'usage récréatif du cannabis, un soulagement de douleurs qui étaient jusqu'alors résistantes aux autres traitements. Ce soulagement s'accompagne également d'améliorations de la qualité de vie comme un meilleur sommeil ou une meilleure humeur.

Fort également du succès de Sativex® dans le traitement de la sclérose en plaque, la recherche sur l'utilisation du cannabis dans la thérapeutique des douleurs s'est grandement développée ces dernières années. Avec le développement de cette recherche, une molécule issue du cannabis a également vu une forte croissance de popularité pour la recherche et utilisation récréative : le cannabidiol ou CBD.

Bien qu'il ait fait ses preuves dans la prise en charge de certaines formes d'épilepsies résistantes, l'usage du CBD reste très limité, y compris pour la prise en charge des douleurs. En revanche, ses mécanismes d'actions permettent d'espérer un effet notamment sur les douleurs neuropathiques, mais aussi sur d'autres troubles neurologiques.

L'objectif de cette thèse est de faire un état des lieux de la recherche sur l'utilisation des cannabinoïdes dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.

Pour cela, il sera d'abord fait un rappel sur la douleur, ses différentes manifestations et les mécanismes moléculaires impliqués. Un focus particulier sera fait sur les douleurs neuropathiques avant de passer aux traitements recommandés. Puis, l'histoire du cannabis et son utilisation à travers les âges, ainsi que ses mécanismes d'actions seront abordés. Ensuite, il sera effectué une analyse des essais cliniques menés récemment sur l'usage du cannabis pour traiter la douleur, et plus spécifiquement la douleur neuropathique. Enfin, la législation Française concernant le cannabis et le CBD sera traitée.

I. La douleur (1)

1. Définition

La douleur était définie depuis 1979 par l'IASP (International Association for the Study of Pain) comme : « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire réel ou potentiel, ou décrit comme tel* » (2).

Cette définition a été révisée par un nouveau comité de l'IASP en 2018 au vu des progrès effectués dans la compréhension, le diagnostic et la prise en charge de la douleur. Ce comité a abouti au bout de deux ans de discussion à une nouvelle définition de la douleur qui a été adoptée à l'unanimité par l'IASP : « *Une sensation désagréable et une expérience émotionnelle associée avec, ou ressemblant à, des dommages tissulaires potentiels ou réels* » (2).

La douleur est une perception et un ressenti. Elle fait partie des sensations normales du corps humain et participe à la somesthésie : la sensibilité du corps par rapport à son environnement. La douleur fait partie du mécanisme évolutif détecter et protéger.

Les récepteurs responsables de détecter la douleur sont appelés les nocicepteurs. Ils sont présents dans presque tous les organes corps et permettent la sensibilité nociceptive. Cependant la douleur n'est pas juste un signal mais toute une chaîne de transmission d'un stimulus aboutissant à une interprétation par le cerveau. Il est important de différencier la douleur de la nociception :

- La nociception est associée à l'activation des nerfs nocicepteurs. Elle est donc mesurable et quantifiable (taux d'activation, durée d'activation, zone d'activation, etc.).
- La douleur est une perception, une interprétation. Elle résulte des signaux nerveux qui arrivent au cerveau, mais aussi de la manière dont ce dernier les interprète. L'aspect psychique des individus ainsi que leurs expériences entrent également en jeu dans ce ressenti.

Ainsi deux individus soumis à un même stimulus ne ressentiront pas la même douleur.

2. Types de douleurs

Il existe plusieurs types de douleurs caractérisées par des durées variables et une « utilité » plus ou moins marquée.

A. Douleurs aiguës

La douleur aiguë est de courte durée, physiologique et proportionnelle au stimulus. C'est une douleur dite « adaptative » et a pour but la protection et la sauvegarde de l'intégrité du corps.

Par exemple lorsque l'on touche une surface brûlante, la douleur est immédiate. Elle a pour but de nous éloigner de cette surface afin d'éviter ou limiter les dégâts tissulaires causés par un contact prolongé.

B. Douleurs chroniques

Les douleurs chroniques sont considérées à valeurs adaptatives faibles. Elles ne signalent pas un danger immédiat ou important, ne nécessitent pas de réponse instantanée et ne sont pas proportionnelles au stimulus. Elles n'ont donc pas de rôle protecteur ni adaptatif. Une douleur devient chronique quand elle subsiste au moins 3 mois.

Il existe plusieurs origines décrites pour ces douleurs :

- L'excès de nociception : le stimulus signalant la douleur est surreprésenté.
- Psychogènes : le cerveau crée cette douleur de lui-même sans recevoir de signaux. Ces douleurs n'existent pas physiologiquement.
- Spontanées : semblables aux psychogènes mais de plus courte durée.

Les douleurs chroniques sont invalidantes, autoentretenues et en conséquence presque insoignables. Elles sont émotionnellement très impactantes pour les patients.

C. Douleurs neuropathiques

Elles résultent d'une mauvaise transmission de l'information nociceptive. Cela peut être causé par une lésion du système nerveux ou une altération de ce dernier par des maladies telles que le zona ou le diabète. Elles sont souvent classées dans les douleurs chroniques car elles durent dans le temps et n'ont pas de valeur adaptative.

3. Voies de la douleur

Le signal nociceptif est généralement détecté par les neurones périphériques et doit être remonté jusqu'au cerveau afin de pouvoir être interprété. Il y a trois neurones qui sont impliqués dans la transmission du signal jusqu'au cerveau.

- L'influx naît au niveau des nocicepteurs de la zone lésée. Le potentiel d'action ainsi engendré se répand jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière.
- Dans la corne dorsale de la moelle épinière, il y a un premier relais et le signal subit des modulations avant d'être relayé vers le thalamus.
- Enfin le signal est transmis au cortex cérébral où il est intégré et interprété en sensation douloureuse.

Durant le trajet de la douleur, il y a un phénomène de décussation c'est à dire un croisement des fibres nerveuses en forme de X. Ainsi, le cerveau gauche ressent et contrôle la douleur de la partie droite du corps et inversement.

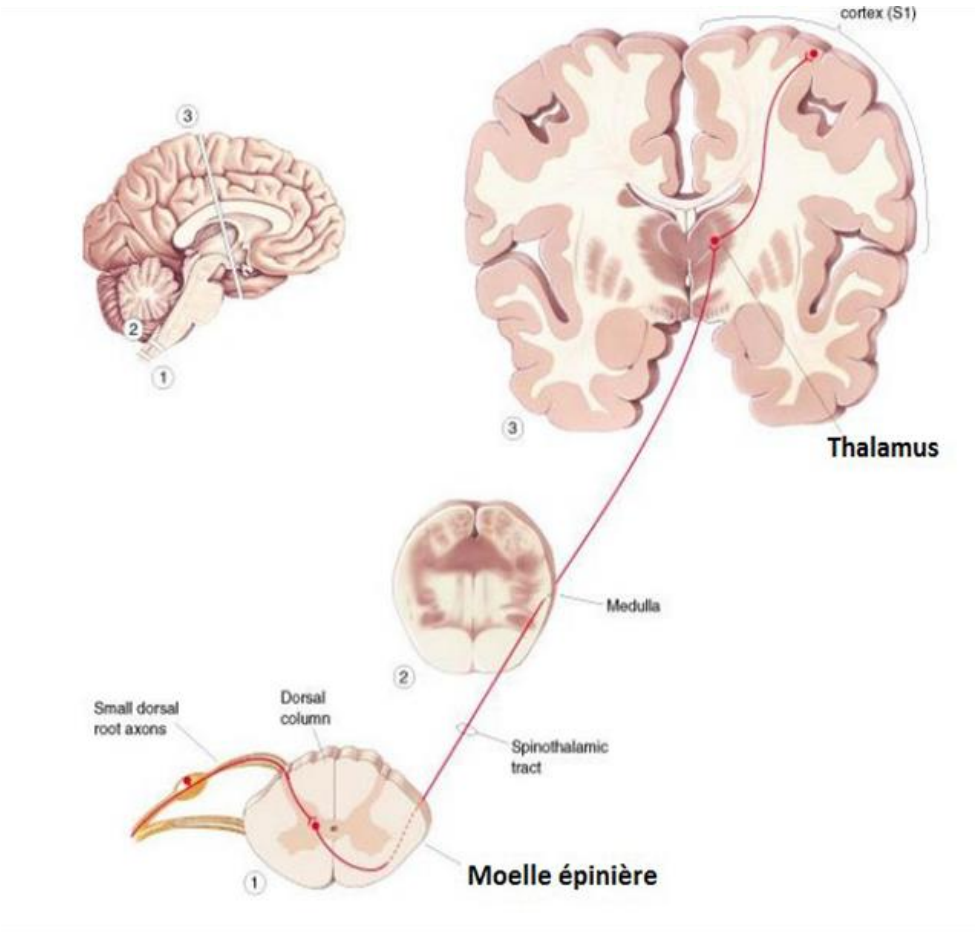


Figure 1 Trajet de la douleur (1)

La décussation neuronale du signal douloureux se produit au niveau de la moelle épinière. Cela se produit plus tôt que pour le toucher ou les autres informations sensorielles qui eux décussent juste sous le cerveau.

Il est important de situer le niveau d'altération lors de ruptures de moelle épinière. Pour ce faire, un stimulus douloureux ou sensoriel est déclenché afin d'observer le moment où l'information n'est plus relayée.

A. Premier neurone

Il existe plusieurs types de premiers neurones en raison de la multitude d'informations susceptibles d'être transmises. La douleur et les informations sensorielles ne se propagent pas en suivant le même réseau neuronal et ne sont pas traitées de la même manière par le cerveau.

Par conséquent, chaque type de neurones possède des caractéristiques spécifiques, notamment la quantité de myéline qui les entoure. Il a donc été établi un classement des neurones en fonction de leurs épaisseurs.

Tableau 1 Tailles et caractéristiques des fibres nerveuses (3)

Type de fibres	Myélinisation	Diamètre (µm)	Vitesse de conduction (m/s)	Fonction
Aα	+++	10-25	60-100	Fibres motrices
Aβ	++	4-12	20-100	Fibres sensitives : toucher, pression
Aγ	++	4-8	20-80	Fibres proprioceptives
Aδ	+	1-6	5-25	Douleur, température
B	+	<3	3-15	SNA, fibre préganglionnaires
C	0	0,3-2	0,2-2,5	Douleur, température, SNA, fibre post ganglionnaire

SNA : système nerveux autonome

Ces différences de tailles sont importantes car elles influencent la vitesse de propagation du signal. En effet, plus la gaine de myéline est épaisse, plus la dépolarisation se propagera rapidement. Inversement un neurone avec peu ou pas de myéline verra une propagation de sa dépolarisation et donc de l'information plus lente.

Les plus gros neurones sont dédiés aux informations nécessitant des actions ou réactions très rapide comme pour la proprioception (équilibre).

Les fibres Aδ et C sont celles qui transmettent le signal de la douleur :

- Aδ : faiblement myélinisée, elle permet une douleur rapide, localisée et précise. C'est une fibre résistante aux antalgiques mais sensible aux anésthésiques.
- C : non myélinisée, elle transmet une information plus tardive et diffuse. C'est une douleur lente liée principalement à l'émotion et la souffrance. Elle est très sensible aux antalgiques.

Les nerfs de la douleur correspondent à des terminaisons nerveuses libres qui ramifient dans tous les organes et tissus. Cependant leurs activations peuvent varier en fonction des tissus. Ils sont actifs en permanence dans l'épiderme ou le derme, mais nécessitent un microenvironnement inflammatoire pour être actif dans les viscères ou articulations.

Les différents stimuli entrainant l'activation des nocicepteurs peuvent être :

- <u>Externe</u> : température, mécanique (pincement, frottement, pression etc.) ou acide.
- <u>Interne</u> : via toute une série de médiateurs algogènes libérés lors de dommages cellulaires ou produit sur place par certaines enzymes ou cellules.

La principale caractéristique des nocicepteurs est leur seuil élevé de déclenchement. Il faut que la stimulation atteigne un certain pallier avant qu'ils ne s'activent (Figure 2)

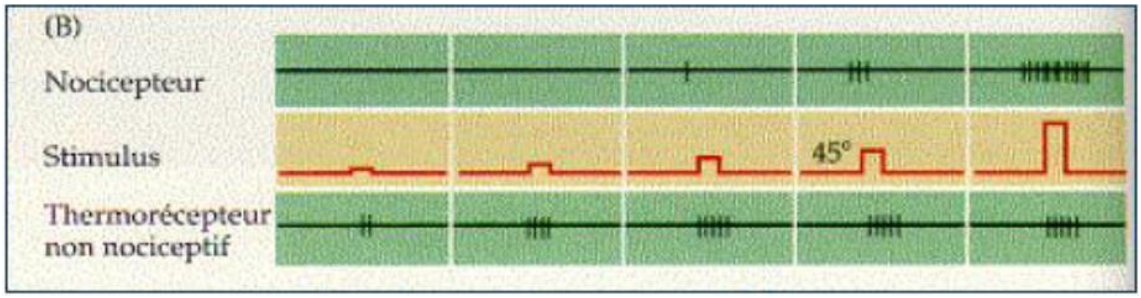


Figure 2 Seuil d'activation des nocicepteurs (1)

En temps normal, l'activité des nocicepteurs est proportionnelle à leur stimulation. Ils possèdent cependant une capacité de sensibilisation. Une répétition du signal entraînera la diminution du seuil d'activation des nocicepteurs ce qui augmentera leur sensibilité.

De manière générale, les neurones nocicepteurs ne sont pas spécifiques à un seul stimulus. Ils sont polymodaux et sont donc capables de réagir à différent stimuli.

1. Aspect moléculaire

La création et la propagation de la dépolarisation induisent la présence et l'activation de canaux ioniques à la surface des nocicepteurs.

La majorité des canaux impliqués dans les douleurs font partie de la famille des transient receptor potential (TRP) qui contiennent plus de 50 canaux perméables aux cations. Ils sont répartis en 7 groupes (4). Ce sont des canaux transmembranaires à 6 sous unités avec un pore entre les 5èmes et 6èmes sous unités. Ils s'assemblent en homo ou hétérotétramère pour former un canal cationique non sélectif (Figure 3). Ils sont activés par une grande variété de ligands et par les variations de température, pH et/ou pressions.

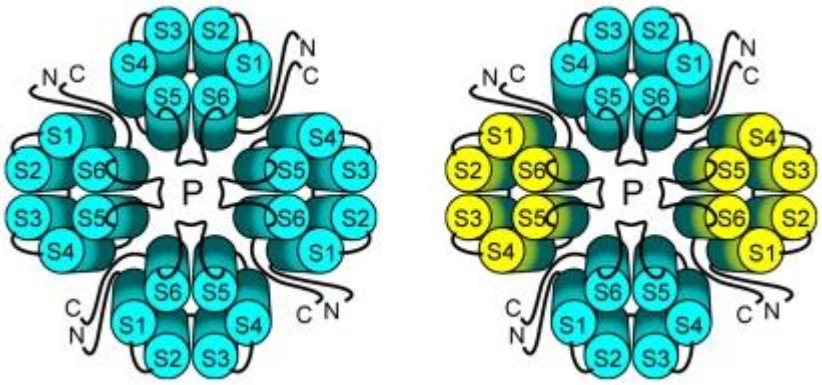


Figure 3 Forme quaternaire des canaux TRP en homo ou hétéro tétramères (5)

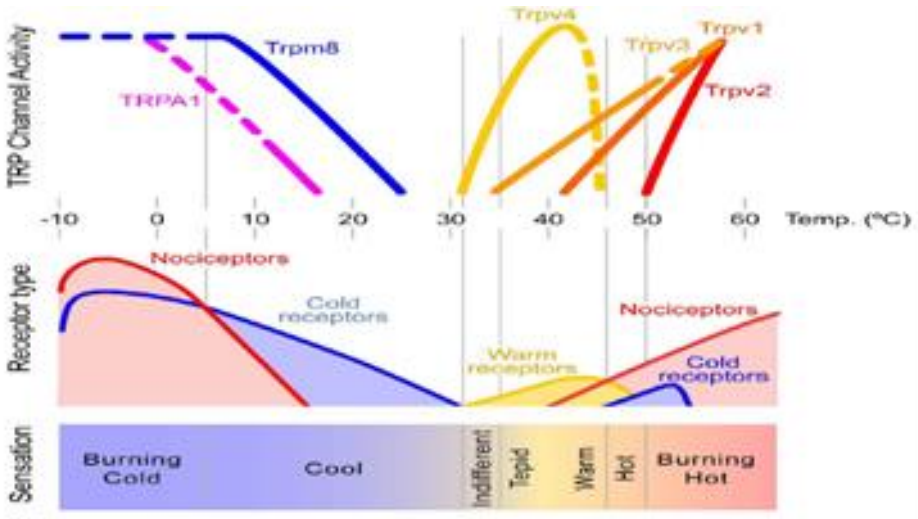


Figure 4 Activité des canaux TRP en fonction de la température (1)

Les récepteurs du chaud et du froid sont différents :

- TRPA1 et TRPM8 sont impliqués dans la détection du froid.
- TRPV1 et TRPV2 sont impliqués dans la détection du chaud

En revanche, ces récepteurs sont tous présents sur un même nocicepteur car ces derniers sont polymodaux (Figure 5). C'est la raison pour laquelle il est impossible de savoir si l'on se brûle avec du froid ou du chaud autrement qu'avec le contexte.

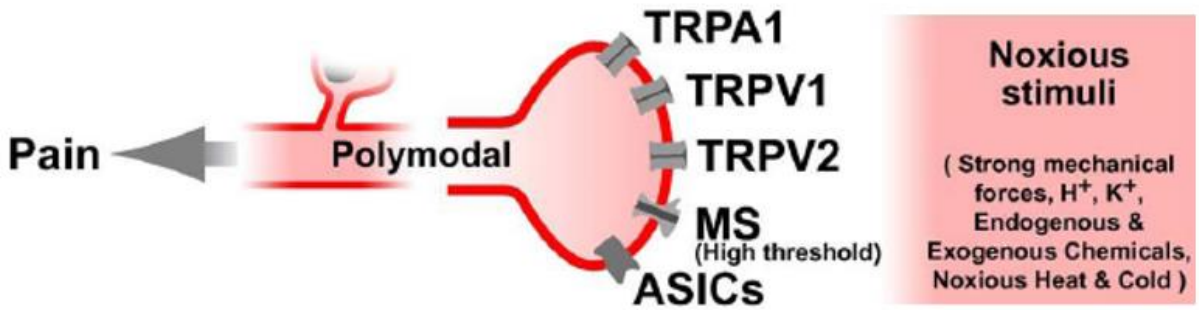


Figure 5 Polymodalité nocicepteurs (1)

a) Canal TRPV1

Il possède plusieurs sensibilités :

- La chaleur,
- Le pH,
- Certaines substances exogènes comme la capsaïcine,
- Des substances endogènes comme l'anandamide ou les leucotriènes.

b) Canal TRPM8

Il est le canal de la sensibilité au froid et possède un agoniste très connu : le menthol. Quand le canal est peu activé, il induit une sensation de froid. La douleur intervient lorsqu'il est fortement stimulé.

c) Canal TRPA1

Il est aussi activé par le froid et diverses substances telle la moutarde, le wasabi etc.

d) Canal ASIC

Il ne fait pas partie de la famille des TRP. C'est un canal sodique et calcique activé par les protons H+. Il possède différents isotypes présents à différents endroits du corps et qui s'activent dans différentes conditions.

- Au niveau de la peau ils servent à la détection d'agressions chimiques,
- Au niveau des muscles ils s'activent en cas d'acidose et sont responsable des crampes,
- Au niveau de l'estomac leur activation est synonyme d'ulcères,
- Au niveau du cœur ils s'activent dans les mêmes conditions que pour les muscles et déclenchent les douleurs en cas d'infarctus.

Ces canaux ASIC ne sont pas spécifiques de la douleur. Ils servent également à la perception du goût amer.

e) Autres récepteurs et mécanismes

D'autres récepteurs sont également présent sur les nocicepteurs :

- Récepteurs à l'adénosine,
- Récepteurs à la bradykinine,
- Récepteurs mécaniques,
- Sensibles à d'autres stress comme le stress oxydant par exemple.

2. Dermatome

Les informations périphériques sont remontées jusqu'à la moelle épinière par 30 nerfs spinaux. Chacun de ces nerfs rassemble les informations d'une zone délimitée de la peau appelée dermatome. Ainsi le corps humain est divisible en 30 dermatomes (Figure 6).

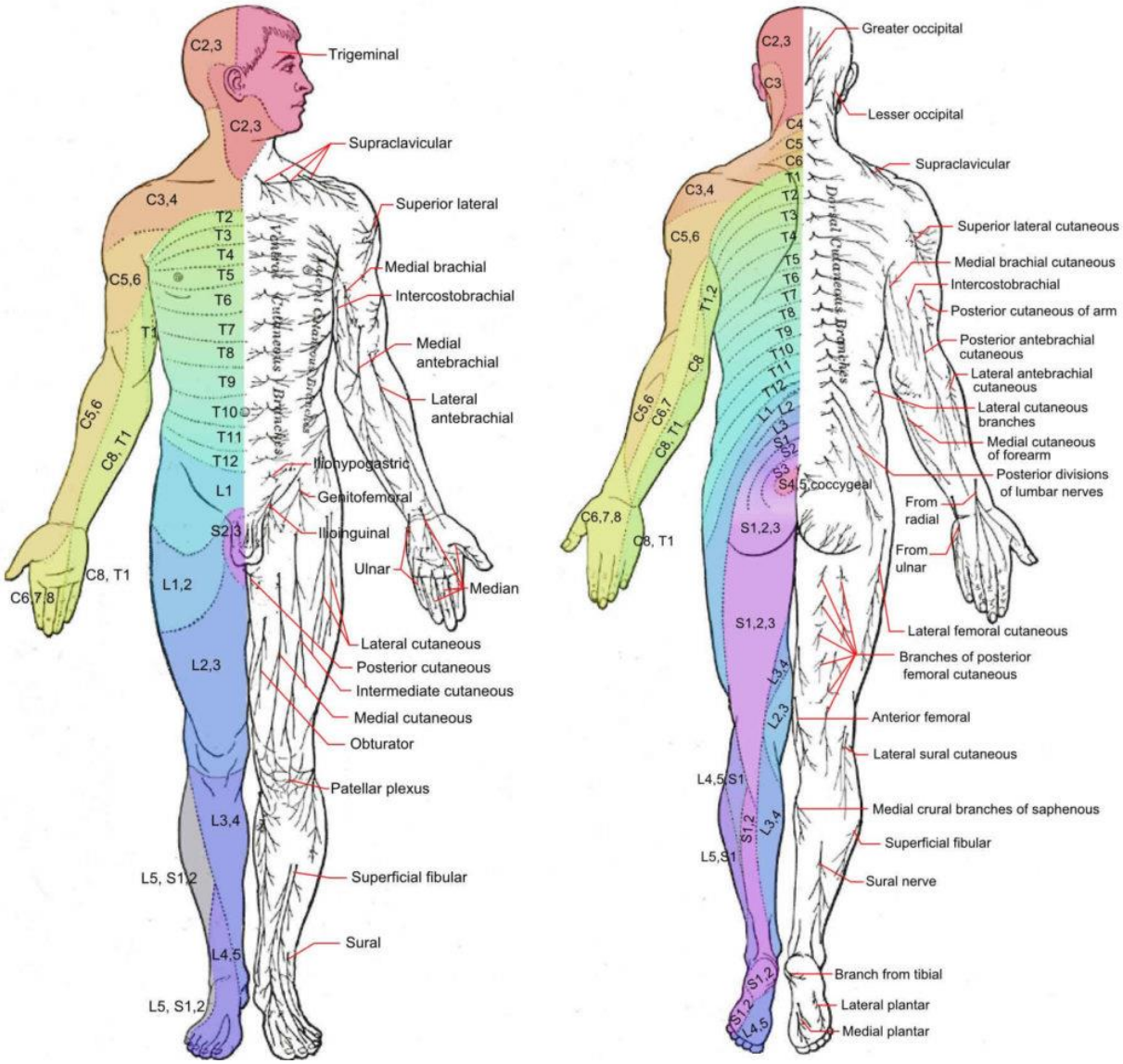


Figure 6 Dermatomes (6)

Ces dermatomes peuvent parfois se superposer. Il y a alors recouvrement ce qui entraîne une perte de précision des sensations dans ces zones (Figure 7).

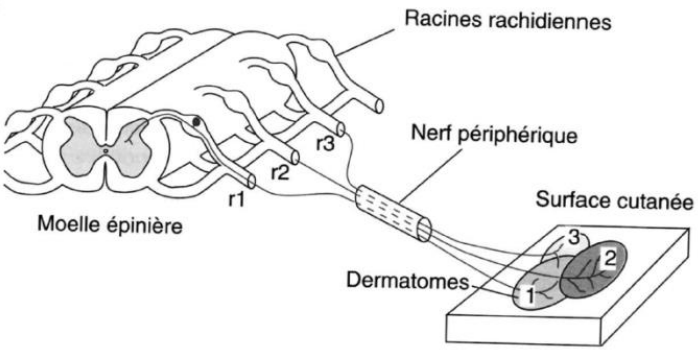


Figure 7 Recouvrement des dermatomes (1)

L'activation du premier neurone provoque un potentiel d'action qui remonte jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière. À ce niveau il y a un premier relai et libération de neurotransmetteurs.

B. Deuxième neurone et circuit spinal

La dépolarisation du neurone nociceptif parvient jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière et réalise le premier relai. De nombreux autres neurones sont impliqués dans ce processus incluant par exemple les réflexes locaux, et il y a un premier traitement de l'information.

1. Réflexes locaux

Ce sont des actions presque immédiates car elles ne nécessitent pas de traitement par le cerveau avant de s'exécuter. Ces réflexes peuvent être simples comme très complexes.

Par exemple, une personne marchant pieds nus sur une punaise entraînera l'action d'une boucle réflexe complexe.

- Le stimulus (punaise sous le pied) activera les capteurs mécaniques (pression de la pointe) et chimique (destruction des tissus avec libération de K^+, H^+, ATP, etc.). Cela provoquera un signal douloureux qui remontera jusqu'à la moelle épinière où l'on retrouve la boucle réflexe.
- Cette boucle réflexe agira afin de retirer le pied de la punaise. Il faut pour cela actionner les deux jambes de manière opposée.

L'activation des jambes n'est pas un réflexe simple, c'est un réflexe poly synaptique qui contrôle 4 groupes de muscles comprenant les extenseurs et fléchisseurs de chaque jambe.

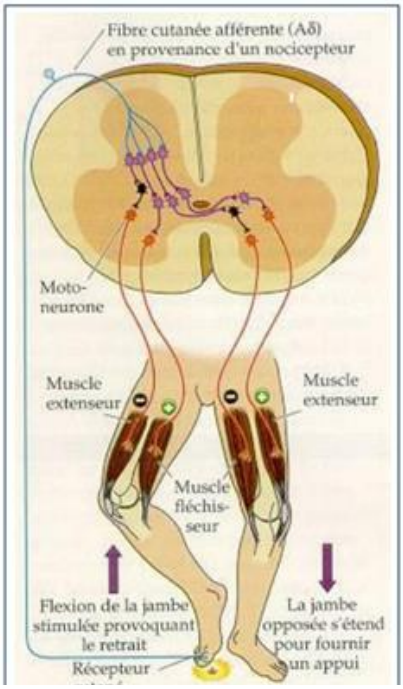


Figure 8 Exemple de boucle reflexe (1)

L'enfoncement de la punaise stimulera les muscles fléchisseurs et inhibera les muscles extenseurs de la jambe afin de la lever. Cependant, ce mouvement seul entraînerait une chute de la personne. Par conséquent, la jambe opposée doit s'étendre afin de fournir un appui. Il s'agit donc dans ce cas d'un réflexe complexe entraîné par une information provoquant quatre informations toutes opposées les unes aux autres.

2. Voie montante

Le deuxième neurone qui entre en jeu dans la transmission du signal douloureux est également appelé neurone post synaptique. Ils sont plusieurs impliqués dans le relai de la douleur vers les centres médullaires supérieurs et chacun de ces neurones se projette vers un centre différent.

Il existe quatre sites de projection majeurs :

- Le thalamus ventro postéro lateral (VPL) qui est un noyau spécifique de la sensibilité tactile et de la nociception. Il permet l'aspect sensori-discriminative de la douleur et donc sa localisation,
- Le bulbe et le mésencéphale servent de relai jusqu'au thalamus médian non spécifique. Leur rôle est de déclencher un comportement d'alarme,
- L'hypothalamus contrôle les réactions végétatives liées à la douleur et la libération d'hormones avec une action sur le stress,
- Le complexe amygdalien intervient dans les réactions affectives et émotionnelles de la douleur.(7)

Ces sites vont ensuite transmettre l'information vers le cortex, ou alors enclencher des actions descendantes.

3. Aspect moléculaire

Au niveau de la synapse, plusieurs neurotransmetteurs sont impliqués dans le relais de l'information :

- Le glutamate qui est le plus classique et va agir sur les récepteurs α-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate (AMPA) et acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA). L'arrivée du potentiel d'action va activer des canaux calciques voltage dépendant ($Ca_{v)}$ ce qui provoque l'exocytose du glutamate,
- La substance P qui provoque des potentiels d'actions post synaptiques excitateurs lents. Cela n'entraîne pas de transmission d'information, mais une potentialisation de la transmission et une prolongation de l'action du glutamate.
- Autres substances excitatrices (aspartate, nerve growth factor (NGF), calcitonin gene-related peptide (CGRP))
- Substances inhibitrices qui permettent de contrôler et réguler la douleur (gamma-aminobutyric acid (GABA), enképhaline, glycine, galanine, etc.).

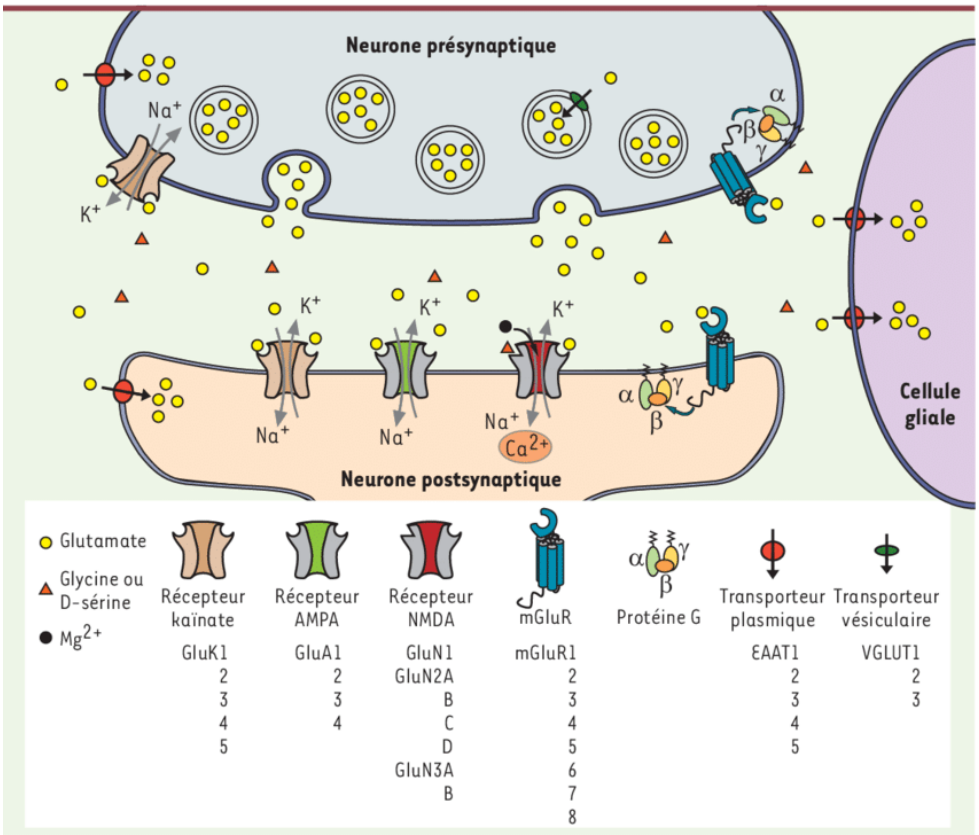


Figure 9 La synapse glutamatergique (8)

C. Troisième neurone

Depuis le thalamus VPL, les neurones projettent les informations vers les aires du cortex somesthésique primaires et secondaires. Les caractéristiques de l'information nociceptive y sont décodées et permettent la genèse de la sensation de douleur et ses composantes (localisation, intensité, durée, etc.).

Il y a également des projections vers les zones corticales responsables des émotions et de l'apprentissage. C'est pour cela qu'une composante importante de la douleur est émotive et cognitive. Cela permet également un apprentissage et une mise en place de mécanismes de défense.

D. Rétrocontrôle et voies descendantes

Afin de ne pas être submergé par les signaux douloureux, l'organisme les contrôle et les atténue par différents moyens.

1. Gate control

Théorie énoncée par R. Mélzac et P. Wall en 1965, elle est aussi connue en Français comme la théorie du portillon. Il s'agit d'une modulation locale de la douleur par l'action d'un interneurone. Celui-ci inhibera la transmission du signal nociceptif en libérant des enképhalines ou du GABA. Cet interneurone est lui-même activé par les neurones de la voie proprioceptive et inhibé par les neurones de la voie nociceptive. Ainsi lors de la stimulation tactile proche d'une zone douloureuse, le « portillon se ferme » et ne laisse pas passer la douleur.

Cet interneurone est très important. De plus, il existe des douleurs causées par la non-activation de cet interneurone comme le zona ou l'herpès qui détruisent les fibres A qui ne peuvent plus activer la fermeture du portillon. Enfin, cet interneurone est également la cible de voies descendantes inhibitrices de la douleur qui l'activent.

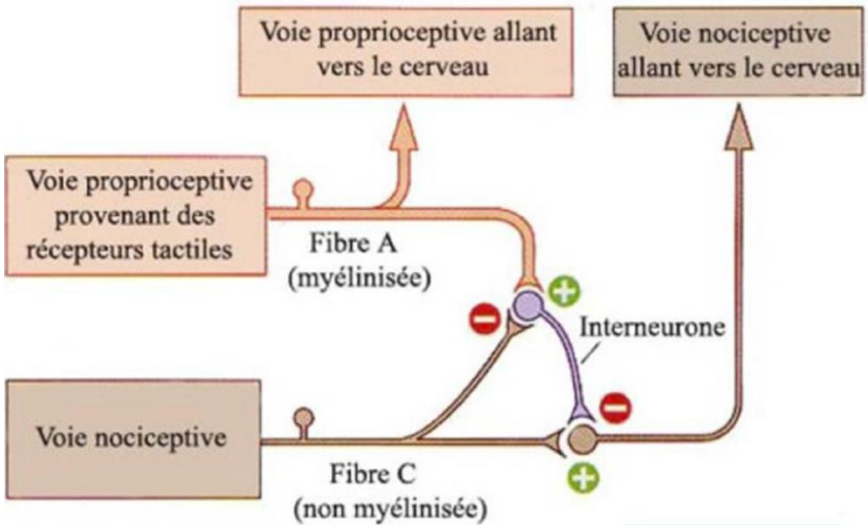


Figure 10 Représentation du Gate control (1)

2. Contrôles inhibiteurs descendant

Ce sont des faisceaux descendants issus du cortex ou du thalamus qui bloquent la transmission du signal nociceptif.

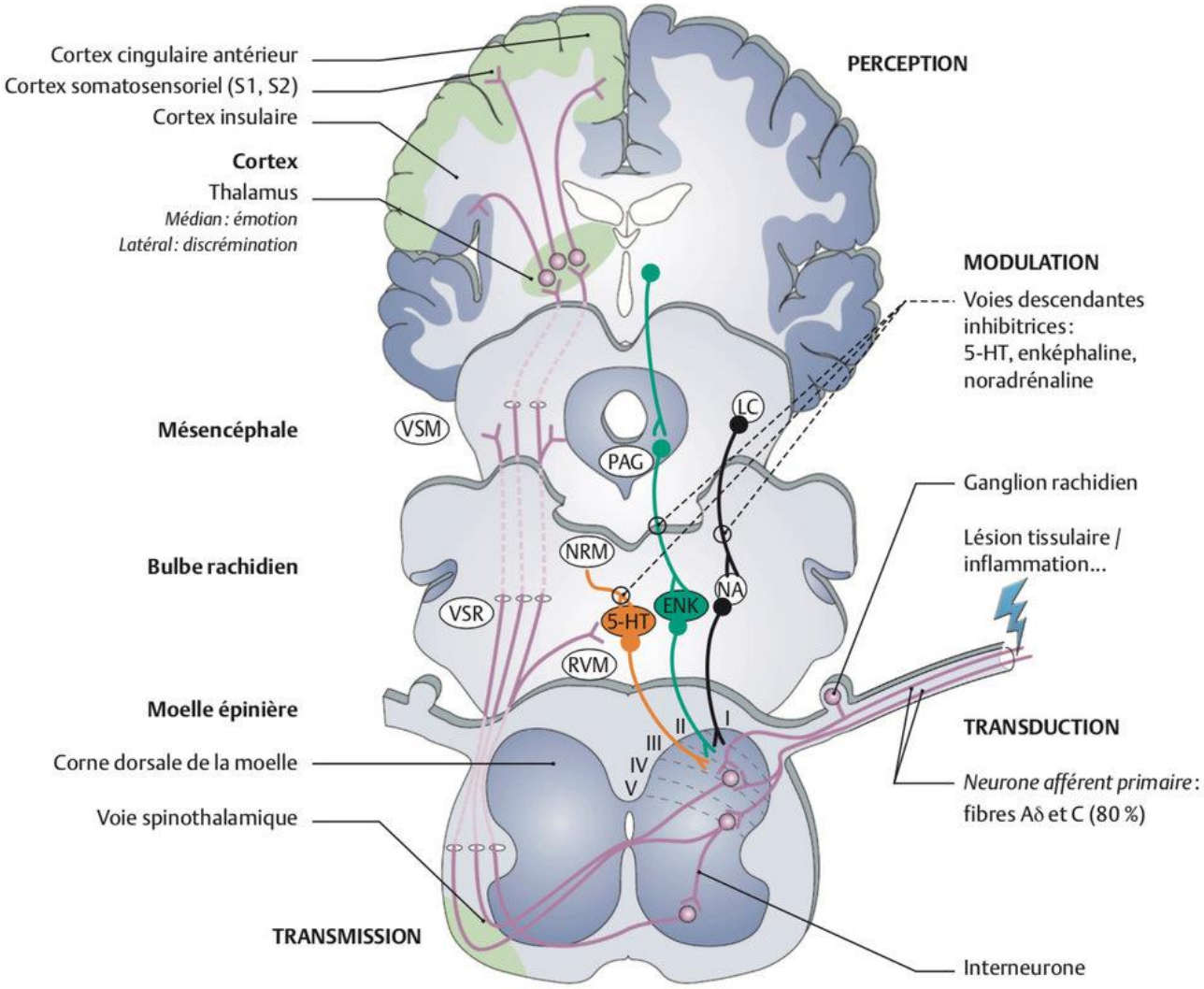
Dans le cortex il y a un premier relai au niveau de la substance grise périaqueducale, puis il y a des relais avec les noyaux du Raphe Magnus et du Locus Coeruleus. Tout cela descend ensuite vers la corne dorsale de la moelle épinière au niveau du premier relais de la douleur afin de moduler l'intensité du signal. (Figure 11)

Il est important de noter que l'implication des noyaux Raphe Magnus et Locus Coeruleus entraîne l'activation de voies sérotoninergiques et noradrénergiques pour le contrôle de la douleur.

L'inhibition de la transmission se fait soit de manière directe par les neurones descendants, soit de manière indirecte via l'activation d'autres neurones locaux.

3. Contrôles par les centres supérieurs

Le système limbique et le cortex frontal étant impliqués, la mémoire et les émotions jouent un rôle très important dans le ressenti de la douleur. Ces structures sont capables de modifier la manière dont on ressent la douleur en fonction du contexte d'apparition de cette dernière et de nos expériences passées.



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

Figure 11 Schéma des voies de la douleur. (3)

II. Douleurs neuropathiques

La douleur neuropathique est définie dans le Vidal comme « *une douleur induite par une lésion du système nerveux périphérique ou central* » (9).

Pour l'année 2014-2015 qui fut l'année mondiale de la lutte contre la douleur neuropathique, l'IASP l'a définie comme « *une douleur qui est la conséquence directe d'une lésion ou d'une maladie touchant le système somatosensoriel* » (10).

Il s'agit de définitions assez larges car les mécanismes impliqués dans ces douleurs sont variés et complexes. Ces douleurs peuvent survenir à la suite d'un traumatisme, d'une maladie ou d'un traitement (médicamenteux, chirurgical, etc.).

Outre les douleurs, il y a très souvent des symptômes qui peuvent être non douloureux qui se manifestent. Ce sont des sensations de fourmillement, une plus grande sensibilité au chaud ou froid, ou des démangeaisons spontanées.

Les douleurs neuropathiques peuvent être divisées en deux catégories en fonction de la branche du système nerveux altérée :

- Les douleurs centrales provoquées par des altérations ou stimuli provenant de la moelle épinière ou du cerveau,
- Les douleurs périphériques causées par l'altération du premier nerf relai de la douleur.

Du fait de leurs origines complexes, de la difficulté de diagnostic et de la sous-estimation de leurs impacts sur la vie de tous les jours, de nombreuses personnes souffrent de douleurs neuropathiques sans prise en charge adaptée. Cela entraîne très souvent une installation chronique de ces douleurs et les rend d'autant plus compliquées à traiter.

Il était estimé en 2010 que 7% de la population française souffrait de douleurs chroniques d'origine neuropathique (11).

1. Diagnostic (11)

Il est particulièrement important de bien faire la différence entre une douleur nociceptive et neuropathique. La douleur neuropathique se diagnostique grâce à un interrogatoire orienté par le praticien et assisté d'outils spécifiques puis est confirmée par un examen clinique.

La première étape est de chercher l'origine sémiologique de la douleur. Elle est très souvent spontanée ou déclenchée par des stimulations habituellement non douloureuses. Il est aussi possible que le patient ressente des sensations non douloureuses anormales.

Lors de l'interrogatoire, il faut être très attentif au vocabulaire employé par le patient. Certains mots sont plus fréquemment employés pour décrire les douleurs neuropathiques (brûlure, décharge électrique, etc.). Il faut également rechercher un contexte de lésion ou de maladie du système nerveux.

Une fois l'interrogatoire mené, l'examen clinique permettra de confirmer la présence et/ou la localisation des douleurs évoquées, leurs caractères neuropathiques et leur localisation dans un territoire compatible avec une lésion neurologique périphérique ou centrale.

Une douleur neuropathique est identifiée grâce à la convergence des éléments de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

L'outil principal utilisé par les praticiens pour diagnostiquer les douleurs neuropathiques chez l'adulte est le questionnaire diagnostic de douleur neuropathique 4 (DN4). Ce dernier possède une partie interrogatoire et une partie examen clinique (Cf *Annexe 1*). Il n'existe malheureusement pas d'outils similaire validé pour les enfants ou patients non communicants.

Une fois le diagnostic posé, la prise en charge analgésique peut commencer immédiatement. Les éventuels examens complémentaires viendront pour identifier ou confirmer la lésion neurologique. En cas de difficultés à l'identification, le patient peut être adressé à un spécialiste.

Les contextes menant aux douleurs neuropathiques sont divers et il est important que les praticiens soient capables de les reconnaître. Les principales causes sont regroupées dans le Tableau 2.

Tableau 2 Principales étiologies des douleurs neuropathiques dans la population générale adulte (11)

Causes fréquentes	
Étiologies périphériques	**Radiculopathie** (hernie discale, canal lombaire étroit…) **Mononeuropathies / Plexopathies** Post-chirurgicale ou post-traumatiques Syndromes canalaires (canal carpien ++) Douleurs post zonériennes Douleurs associées aux cancers (par compression ou envahissement nerveux) Plexopathie post radique **Polyneuropathies** Neuropathie du diabète Polyneuropathies idiopathiques à petites fibres Neuropathies alcooliques Neuropathies toxiques et chimio-induites
Étiologies centrales	Accident Vasculaire Cérébral Lésion médullaire traumatique Sclérose en plaque
Causes plus rares	
Étiologies périphériques	Neuropathies du VIH Neuropathies des maladies de système (lupus, poly arthrite neuropathique, Gougerot Sjögren, amylose) Neuropathies carentielles ou métaboliques (autre que l'alcool) Neuropathies médicamenteuses Neuropathies génétique (maladie de Fabry)
Étiologies centrales	Syringomyélie Autres lésions médullaires (tumeur, lésions vasculaires…) Lésions cérébrales (non-accident vasculaire cérébral)

2. Évaluation

L'objectif de l'évaluation est le même que pour les autres douleurs : mesurer la sévérité et l'impact pour le patient. Elle permet également de suivre l'évolution de la douleur et, lorsqu'un traitement est commencé, d'en évaluer les résultats à court et long terme.

L'évaluation permet également de définir quel est le symptôme que le patient juge le plus gênant et ainsi conditionner le type de traitement à mettre en place en priorité. Par exemple, l'allodynie au frottement peut être plus handicapante qu'une douleur spontanée et nécessiterait donc une prise en charge prioritaire.

L'évaluation des douleurs neuropathiques possède une large partie semblable à celle des douleurs « classiques », mais il existe une partie liée aux spécificités des douleurs neuropathiques.

Il est important de toujours utiliser la même échelle lors du suivi afin de conserver une cohérence des résultats et évaluations.

Les outils les plus souvent utilisés sont (12):

- Le questionnaire concis sur les douleurs. Il n'est pas spécifique aux douleurs neuropathiques, mais son utilisation a été validée pour les douleurs neuropathiques du diabète et du zona (Annexe 2),
- Le questionnaire McGill Pain (en anglais) ou le questionnaire douleur de Saint Antoine (en Français),
- Le Neuropathic Pain Symptom Inventory qui a été spécialement validé pour les douleurs neuropathiques. Il permet de quantifier les différents composants de la douleur neuropathique et est sensible à son évolution. (Annexe 3).

Le développement et la validation d'outils pour l'évaluation des douleurs neuropathiques s'est accru ces dernières années. Malgré tout, certains sont réservés à un usage clinique du fait de la complexité des connaissances requises pour leur utilisation.

III. Traitements de la douleur

Bien que la douleur ait été très longtemps sous-estimée et pas assez traitée, les directives vis-à-vis de sa prise en charge sont maintenant beaucoup plus fortes : « *En toutes circonstances, le médecin doit s'efforcer de soulager la douleur du patient par des moyens appropriés à son état* » (13). Pour ce faire, plusieurs médicaments existent en fonction du type et de l'intensité de la douleur. Des traitements non médicamenteux existent également en plus des traitements conventionnels ou lors de l'échec de ces derniers.

1. Prise en charge des douleurs « classique »

A. Évaluation

Afin de permettre la mise en place du traitement adapté, il faut tout d'abord connaître l'intensité de la douleur à traiter. La douleur ayant un fort aspect émotif et liée à l'expérience, elle est ressentie de manière différente par chacun. Il est donc important que les praticiens aient des outils adaptés afin de réaliser cette évaluation.

1. Chez l'enfant

L'évaluation de la douleur chez l'enfant peut être assez complexe. Il n'y a pas si longtemps elle n'était pas forcément prise suffisamment au sérieux. Il faut attendre 1987 et les travaux de Kanwaljeet J. S. Anand qui démontra que la réponse nociceptive est active dès 24 semaines de vie fœtale. Aujourd'hui il est acquis que les enfants réagissent à la douleur et parfois même de façon plus importante que les adultes. Cependant, la douleur chez l'enfant reste très souvent sous-évaluée et sous traitée par rapport à l'adulte (14).

Un enfant n'a pas forcément la capacité d'exprimer clairement le niveau d'intensité de sa douleur ainsi que la localisation de celle-ci. Il en est d'autant plus compliqué pour les enfants en bas âges (<5 ans). Dans ces cas, les outils d'auto-évaluation ne seront d'aucune utilité et il faudra se contenter de l'hétéro-évaluation qui est moins précise.

a) Auto-évaluation

Applicable quand l'enfant est capable de donner lui-même des informations sur son ressenti et la localisation de sa douleur.

Échelle Visuelle Analogique (EVA)

Elle est utilisable chez les enfants à partir de 5 ans. Elle consiste en une réglette avec un curseur déplaçable (Figure 12). Il est demandé à l'enfant de placer le doigt « *aussi haut que la douleur est grande* ». Le score de douleur est indiqué au dos et est gradué de 1 à 10. Plus la valeur est grande, plus la douleur est intense.

Figure 12 EVA enfant

Bonhomme douleur

À partir de 5-6 ans, les enfants commencent à bien avoir acquis leur image corporelle. Il est donc possible de leur demander de localiser la douleur et son intensité à l'aide d'une silhouette de face et de dos à colorier (Figure 13). L'utilisation d'un code couleur pour classer les intensités de douleurs peut aider au diagnostic.

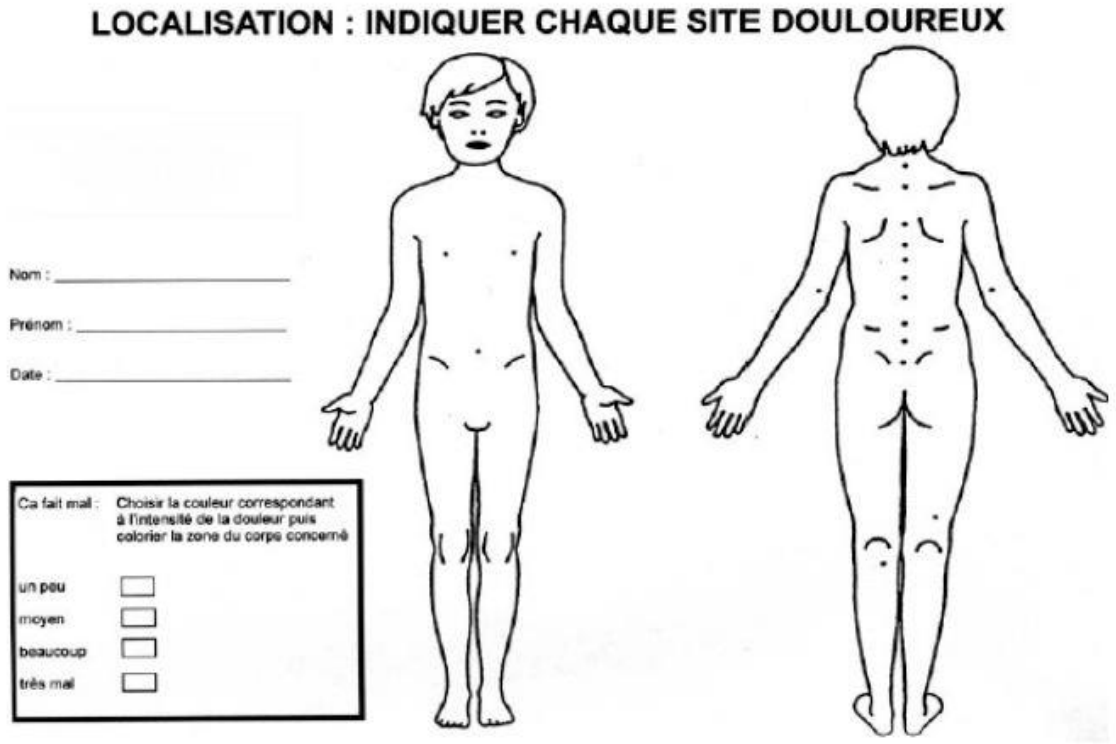


Figure 13 Bonhomme douleur (15)

Échelle facial pain scale (FPS)

Utilisée pour les enfants de 4 à 10 ans, cette échelle montre 6 visages avec des expressions faciales signifiant une douleur de plus en plus intense. Le praticien présente cette échelle de la manière suivante à l'enfant : « *Ces visages montrent combien on peut avoir mal. Ce visage (montrer celui de gauche) montre quelqu'un qui n'a pas mal du tout. Ces visages (les montrer un à un de gauche à droite) montrent quelqu'un qui a de plus en plus mal, jusqu'à celui-ci (montrer celui de droite), qui montre quelqu'un qui a très très mal. Montre-moi le visage qui montre combien tu as mal en ce moment* » (1). Au dos des visages se trouve le score de douleur qui est lu par le praticien (Figure 14).

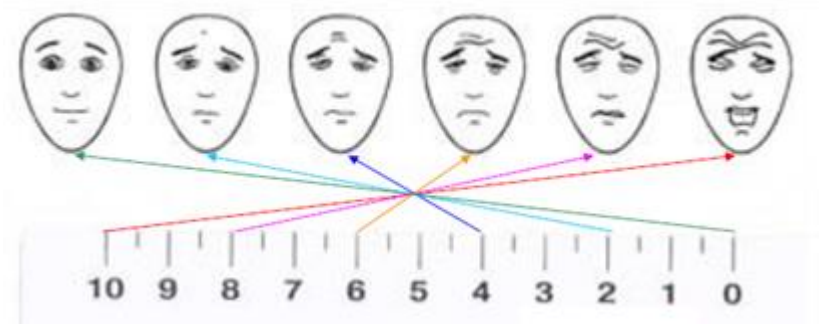


Figure 14 FPS (15)

b) Hétéro-évaluation

Il s'agit d'une évaluation par une personne extérieure de l'état de douleur du patient. Il existe plusieurs échelles d'hétéro-évaluations et elles se basent principalement sur des signes comportementaux.

Évaluation de la douleur et de l'inconfort du nouveau-né (EDIN)

Il s'agit d'une grille permettant l'évaluation d'une douleur prolongée Elle nécessite une observation de l'enfant de 4 à 8 h. Elle est composée de 5 items avec une notation allant de 0 à 3 par item. Un score total dépassant 4 indique le besoin de la mise en place d'une thérapeutique antalgique efficace. (2)

Douleur aiguë du nouveau-né

Basée également sur des items à noter, elle signale la douleur à partir du score 2. Elle est utilisée lors de l'administration d'un soin.

Objective pain scale

Destiné aux enfants de moins de 5 ans, elle contient 5 items pouvant être notés de 0 à 2. L'utilisation de cette échelle sera dépendante de la possibilité de mesure de la pression artérielle :

- Si la pression artérielle est mesurable, un score dépassant 3 sur 10 requiert la mise en place d'un traitement antalgique efficace,
- Si la mesure de la pression artérielle n'est pas possible, il faut alors un score supérieur à 2 sur 8 pour mettre en place un traitement antalgique.

2. Chez l'adulte

L'évaluation de la douleur pour l'adulte est plus facile. Elle dépend plus du niveau d'éducation de la personne. On utilise donc majoritairement des outils d'auto-évaluation tels que :

- EVA,
- Échelle verbale simple (EVS) : description de la douleur par des mots simples,
- Questionnaire pour la douleur de Saint Antoine : il utilise du vocabulaire pour évaluer quantitativement et qualitativement la douleur. Il contient 58 mots répartis en 16 catégories.

Cependant il peut être nécessaire d'avoir recours à l'hétéro-évaluation si le patient à des difficultés de communication ou est handicapé. Ainsi l'échelle de San Salvadour est utilisé dans ce dernier cas. Elle est composé de 10 items chacun notable de 1 à 4. La douleur est certaine et doit être traitée si la somme des items dépasse 6 sur 40.

3. Chez la personne âgée

Dans la majorité des cas, cela se déroule comme pour un adulte via auto-évaluation. S'il y a des troubles de la communication ou un manque de lucidité, une hétéro-évaluation est alors requise. Il en existe plusieurs développées et validées :

- DOLOPLUS 2 : très utilisée en cas de trouble cognitif ou d'incapacité de communication, elle contient 10 items dont des items somatiques, psychomoteurs et psychosociaux. Un score supérieur à 5 sur 30 nécessite une prise en charge ;
- ALGOPLUS : échelle de 0 à 5. Le patient nécessite une prise en charge de la douleur si le score est supérieur ou égal à 2,
- Échelle comportementale de la douleur chez la personne âgée (ECPA) : elle est basée sur le comportement du patient avant et pendant l'administration de soins. Elle comprend 8 items notables de 0 à 4. Il faut mettre en place un traitement pour un score total supérieur ou égal à 6.

B. Traitements médicamenteux. (3)

L'objectif du traitement médicamenteux est de ramener l'intensité de la douleur à un seuil inférieur à 3/10 sur EVA.

Pour cela un grand nombre d'antalgiques sont utilisables. L'OMS (organisation mondiale de la santé) à établi une échelle d'emplois des analgésiques selon l'intensité de la douleur (Figure 15).

- Les analgésiques du palier I, parfois appelés "analgésiques périphériques" ou "non morphiniques", ont la puissance antalgique la plus faible,
- Les analgésiques du palier II sont dits "centraux" ou "morphiniques faibles". Ils sont actifs sur la perception de la douleur au niveau cérébral et sont utilisés seuls ou en association avec les analgésiques de palier I,
- Les analgésiques du palier III regroupent des agonistes morphiniques entiers et des agonistes partiels. On distingue le niveau 3a quand les agonistes morphiniques forts sont administrés par voie orale et le niveau 3b quand ils le sont par voie parentérale ou centrale.

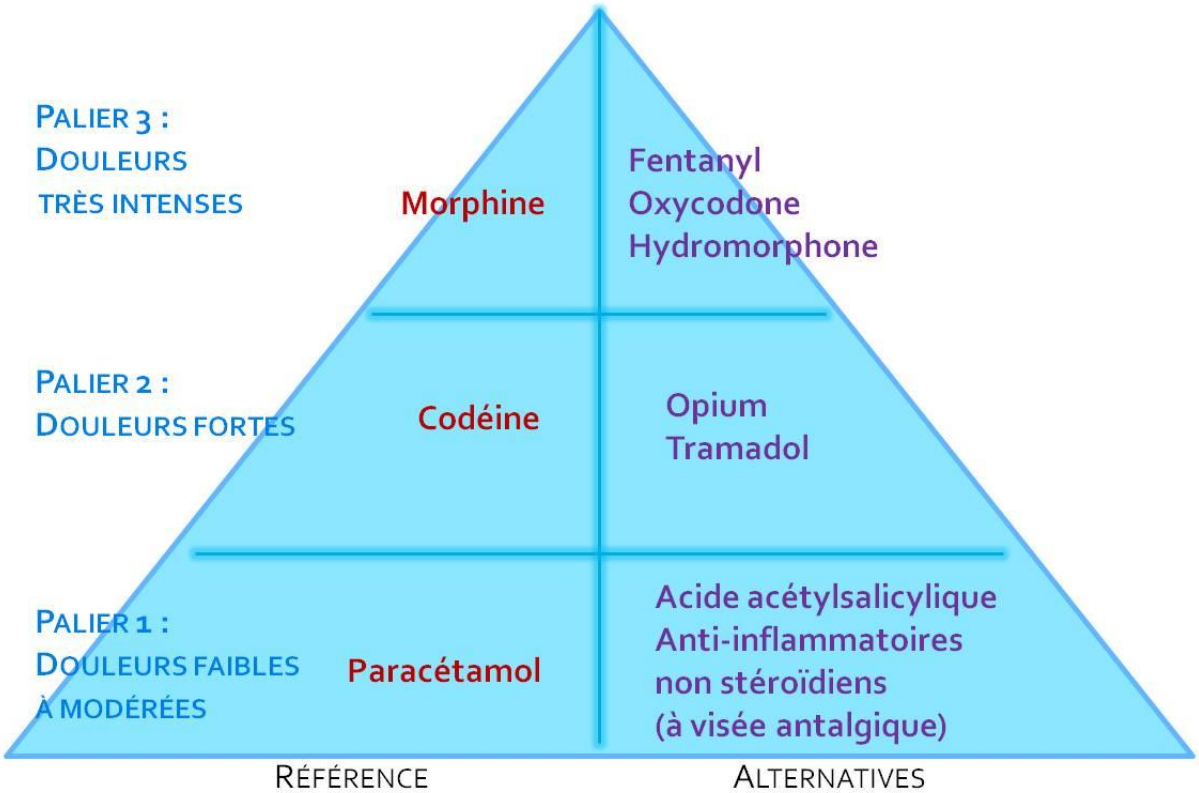


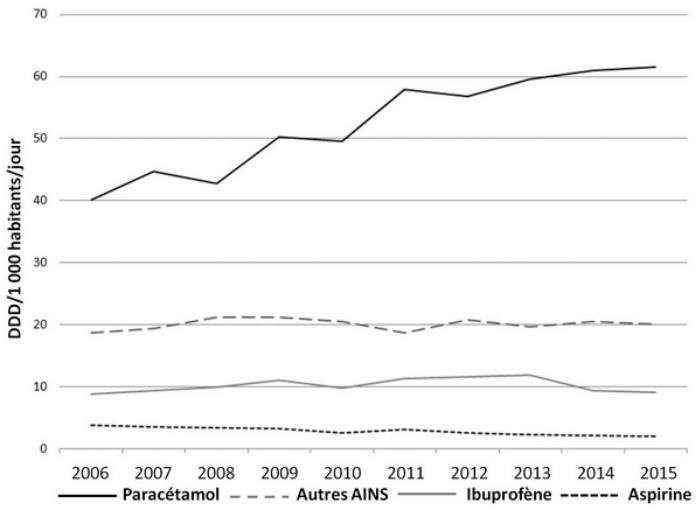
Figure 15 Paliers de l'OMS (16)

Il est possible que les analgésiques soient associés à d'autres traitements dits adjuvants ou co-analgésique. Ces traitements ont un effet antalgique modeste, mais associés à un autre analgésique peuvent renforcer ou compléter l'action de celui-ci. Ces traitements adjuvants incluent également des traitements non médicamenteux (kinésithérapie, psychothérapie, ergothérapie, etc.).

Dans le cadre de douleurs aiguës, les antalgiques de palier I sont d'abord utilisés. Les antalgiques de palier II ne sont utilisés qu'en cas d'échec des antalgiques du palier I. Les antalgiques morphiniques (donc de palier III) ne seront utilisés qu'en cas d'échec dans tous les autres paliers. Ils seront utilisés avec un contrat de traitement établi avec le patient pour s'assurer qu'il va s'en servir à la dose convenue et uniquement pour traiter la douleur.

1. Le palier I

Le chef de file des antalgiques de palier I est le Paracétamol. Il est en France le médicament le plus vendu avec plus de 500 millions de boîtes vendues annuellement.



DDD : defined daily doses

Figure 16 Évolution de la consommation des antalgiques de palier I (16)

On retrouve ensuite des antis inflammatoires non stéroïdien (AINS) avec l'ibuprofène en chef de fil.

a) Paracétamol

Il existe de nombreuses spécialités à base de paracétamol seul, mais il est parfois associé à de la caféine ou de l'acide ascorbique. Le paracétamol possède une action antalgique et antipyrétique mais pas anti-inflammatoire.

Il possède une action périphérique et centrale, une bonne biodisponibilité par voie orale et se fixe très faiblement aux protéines plasmatiques. Par conséquent, il présente peu de risque d'interaction avec d'autres médicaments. Il est métabolisé par conjugaison dans le foie et est ensuite excrété dans les urines.

Sa posologie est d'1 g par prise, 4 fois par jour, espacées d'au moins 4 h chez l'adulte. Sa précaution d'emploi principal concerne les personnes souffrant d'insuffisance hépatique du fait de sa métabolisation, et chez les insuffisants rénaux.

Le paracétamol est également utilisable par voie parentérale avec les mêmes précautions d'emplois et posologies.

b) AINS

Ils possèdent quatre activités dose dépendante : antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et anti-agrégant plaquettaire (surtout pour l'acide acétylsalicylique).

À faible doses, ils auront des effets antalgiques et antipyrétiques seulement et pas anti-inflammatoires. Parmi tous les anti-inflammatoires, seul l'acide acétylsalicylique et six autres AINS ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) à faible dose : l'ibuprofène, le ketoprofène, le diclofénac, le naproxène, l'acide méfénamique et le fénoprofène.

Ils agissent par inhibition de la synthèse des prostaglandines via les COX1 et COX2. Cette inhibition de synthèse est également la cause de leurs effets indésirables. Ils possèdent une bonne absorption orale, leur métabolisme est hépatique, ils se lient

fortement aux protéines plasmatiques (attentions aux interactions médicamenteuses) et sont excrétés par les reins.

Leurs précautions d'emplois et contres indications sont : l'ulcère gastroduodénal, les maladies hémorragiques ou des antécédents d'hypersensibilité.

Pour l'utilisation parentérale, seul l'acide acétylsalicylique, le diclofénac et le kétoprofène sont utilisés.

2. Le palier II

a) Codéine

Le chef de file du palier II est la codéine. C'est un dérivé morphinique faible ayant une puissance équivalente d'un sixième de la morphine.

C'est un antalgique pur agoniste des récepteurs μ de la morphine. Elle possède une demi-vie courte d'environ 3 h. Sa dose journalière est de 30 à 180 mg chez l'adulte. Sa biodisponibilité est bonne et elle se fixe faiblement aux protéines plasmatiques. Elle est métabolisée rapidement par le foie et excrétée dans les urines.

Ses effets indésirables sont ceux des opioïdes forts tels que la constipation, la sédation et la dépression respiratoire. Cette dernière est moins intense que celle causée par la morphine puisque c'est un antalgique plus faible.

La codéine est très rarement utilisée seule. Elle est souvent associée au paracétamol, à la caféine et/ou à l'acide acétylsalicylique.

b) Tramadol

Le tramadol est également très utilisé seul ou associé au paracétamol. Il possède une puissance équivalente d'un cinquième de la morphine.

Il partage le mécanisme d'action de la codéine et de la morphine via le récepteur μ (agoniste) mais il est également inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Il possède une métabolisation hépatique pouvant provoquer une élévation des transaminases et une élimination rénale.

Ses effets indésirables sont semblables à ceux de la codéine auxquels il faut ajouter des confusions, somnolences, nausées et vertiges liés à l'augmentation des activités sérotoninergiques et noradrénergiques.

Il est le seul antalgique du palier II à avoir une forme d'administration parentérale également.

3. Le palier III

Il est constitué de la morphine et de ses dérivés forts. La cible de tous ces produits est le récepteur morphinique μ.

L'utilisation des antalgiques du pallier III se fait selon la rotation des opioïdes : en commençant par le plus faible. S'il n'est pas toléré ou est inefficace, un médicament plus puissant est alors utilisé. Il y a un ordre précis du moins puissant au plus puissant : morphine puis oxycodone puis hydromorphone et enfin fentanyl.

Tableau 3 Rapport analgésique des dérivés morphiniques faibles et forts

Analgésiques	Equivalents Posologiques	Rapport d'analgésie
Morphine orale	REFERENCE ETALON	1
Morphine SC	5mg = 10mg de morphine orale	2
Morphine IV	3,3mg = 10mg de morphine orale	3
Oxycodone	5mg = 10mg de morphine orale	2
Hydromorphone	1,33mg = 10mg de morphine orale	7,5
Fentanyl transdermique	25µg/h = 60mg de morphine orale	100 à 150
Codéine	60mg = 10mg de morphine orale	1/6
Tramadol	50mg = 10mg de morphine orale	1/5

SC : sous cutané, IV : intra veineuse

a) La morphine

Elle est l'antalgique de référence pour le palier III. Elle possède les effets les plus faibles et est également utilisée depuis très longtemps.

Son dosage de référence est 1mg/kg/jour par voie orale chez l'adulte. Elle est aussi administrable par voie sous cutanée et intra veineuse, mais il faudra faire attention à adapter la dose.

Tableau 4 Équi-analgésie des différentes voies d'administration de la morphine (1)

Voies	Voie Oral	Voie sous cutanée	Intra veineuse
Doses	1 → 60 mg 10 mg toutes les 4h LI 30 mg 2 fois par jour LP	½ → 30 mg	1/3 → 20 mg

LI : libération immédiate, LP : libération prolongée

S'il faut autant adapter la dose de la morphine c'est parce qu'elle présente une mauvaise biodisponibilité par voie orale à cause d'un fort effet de premier passage hépatique. Elle est métabolisée par le foie avec formation de deux dérivés qui seront ensuite éliminés par les urines. Il est à noter qu'un des dérivés est toujours actif et peut donc s'accumuler chez l'insuffisant rénal.

Les principaux effets indésirables retrouvés (qui sont les mêmes pour tous les dérivés morphiniques) sont :

- La constipation qui est quasi systématique et doit être prise en charge,
- La rétention urinaire,
- La sédation et une baisse de la vigilance,
- La bradycardie et vasodilatation,
- La dépression respiratoire qui est rare aux doses analgésiques,
- La dépendance.

b) L'oxycodone

C'est la première molécule relai de la morphine dans la rotation des opioïdes. Elle possède un pouvoir d'action deux fois supérieur à la morphine et contrairement à cette dernière, sa biodisponibilité par voie orale est bonne. De plus sa métabolisation hépatique ne donne pas de métabolites actifs.

c) L'hydromorphone

Deuxième molécule relai, elle est environ huit fois plus forte que la morphine. Elle possède également une mauvaise biodisponibilité par voie orale. Elle requiert une adaptation de la dose en cas de changement de voie d'administration. L'hydromorphone est métabolisée par le foie et ensuite excrétée dans les urines.

d) Le fentanyl

Dernier relai, il est 100 à 150 fois plus puissant que la morphine. Il est particulièrement lipophile ce qui lui permet un bon franchissement de la barrière hémato-encéphalique. Cette lipophilie permet également une application transdermique sous forme de patch ou transmuqueuse (buccale ou nasale) sous forme de spray.

2. Traitements pour les douleurs neuropathiques (4)

Les douleurs neuropathiques répondent peu ou pas aux antalgiques des paliers de l'OMS. Leurs traitements reposent donc sur des molécules qui ne sont pas classifiées comme antalgiques pour la plupart. Elles sont principalement classées comme : antiépileptique, antidépressive ou anesthésique local.

De plus, le diagnostic et la mise en place d'un traitement efficace peuvent être difficiles dû à la complexité et la grande variabilité de l'origine des douleurs neuropathiques.

Compte tenu de ces critères, il est généralement admis qu'une réduction de la douleur d'au moins 30 % est un résultat probant (5). Il faut également prendre en compte l'amélioration de la qualité de vie au quotidien.

Les traitements suivants sont ceux recommandés en France pour la prise en charge des douleurs neuropathiques, à l'exception de la névralgie du trijumeau qui possède ses propres recommandations.

Les recommandations sont basées sur une revue systématique et une méta-analyse des études randomisées en double aveugle évaluant l'efficacité de traitements per os et percutanée des douleurs neuropathiques. (6)

A. Médicaments de première intention (6)(7)(8)(9)

Le choix de la classe médicamenteuse à utiliser se fait sur la base des comorbidités du patient et du rapport bénéfice risque pour ce dernier.

1. Analogues de la gabapentine

La gabapentine et son analogue structural la prégabaline ont été développées à l'origine comme traitement anticonvulsivants, mais ont acquis une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques.

Le dosage pour un traitement d'entretien à la gabapentine est de 1200 mg à 3600 mg par jour en trois prises chez l'adulte. Les doses pour la prégabaline sont de 300 à 600 mg par jour en deux ou trois prises chez l'adulte.

Le mécanisme d'action est semblable pour les deux molécules. Elles agissent comme des ligands de la sous unité $\alpha_2\delta$ des Ca_v. Cette liaison aux Ca_v entraîne une baisse de l'influx calcique et donc une diminution de la libération du glutamate aboutissant à une diminution de la transmission du signal nociceptif.

Il semblerait qu'un second mécanisme d'action entre en jeu lors de l'administration à forte dose (17). Un recrutement des voies noradrénergiques descendantes inhibitrices du Locus Coeruleus s'effectuerait entraînant un rétrocontrôle et une inhibition du signal nociceptif.

Ces deux molécules possèdent une efficacité comparable et il est important, lors de la mise en place du traitement, d'augmenter les doses progressivement afin de limiter les effets indésirables (somnolence, prise de poids, asthénie ou sécheresse buccale).

Elles ont un bon profil d'acceptabilité par les patients.

2. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

Le mécanisme d'action des IRSN est, comme leur nom l'indique, d'inhiber la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine libérés dans la fente synaptique. Cela entraîne donc une action plus forte et prolongée de ces deux neurotransmetteurs.

Il y a deux molécules de cette famille qui sont utilisées :

- La duloxétine, à dose de 60 à 120 mg par jour chez l'adulte en une prise. Elle possède une AMM pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques,
- La venlafaxine, à dose de 150 à 225 mg par jour chez l'adulte en une prise. Cette dernière ne possède pas d'AMM en France pour le traitement des douleurs neuropathiques.

Leurs mécanismes d'action sur les douleurs neuropathiques semblent différer de leurs actions antidépressives. Les récepteurs aux opioïdes δ seraient impliqués pour l'action de la duloxétine et les récepteurs κ et μ pour la venlafaxine.

Ces molécules ont des effets indésirables généraux tels que des nausées, somnolences, insomnies ou baisse de la libido. Cela entraîne une acceptabilité moyenne par les patients.

3. Les antis dépresseurs tricycliques (ATC)

Bien que tous les ATCs soient considérés comme ayant une efficacité proche sur différentes douleurs neuropathiques, l'amitriptyline est celui qui est le plus utilisé. En effet, il possède une AMM pour le traitement des douleurs neuropathiques.

Les doses recommandées sont de 25 à 150 mg par jour chez l'adulte en deux prises.

Le mécanisme d'action des ACTs passerait par le blocage des canaux sodiques voltages dépendant, l'inhibition de la recapture de la sérotonine et le blocage des récepteurs glutamatergiques à l'acide N-méthyl-D-aspartique. Les récepteurs aux opioïdes δ sembleraient être également impliqués.

Les nombreux effets indésirables et contre-indications des ATCs du fait de leurs activités anticholinergique (sécheresse buccale, rétention urinaire, nausée, palpitation) font qu'ils sont utilisés de manière très limitée.

B. Médicaments de deuxième intention (6)(7)(8)(9)

Ils sont utilisés lors de l'inefficacité des traitements précédents ou dans certains cas très précis. Ils ont une recommandation d'utilisation faible.

1. Capsaïcine

La capsaïcine est une molécule présente dans le piment et responsable des sensations de brûlures. Elle fait partie de la famille des vanilloïdes et est un agoniste direct des récepteurs TRPV1.

Elle est applicable en patch 8% et a montré une efficacité dans le traitement des névralgies post-zostériennes. Sa durée d'application est de 30 à 60 minutes et l'antalgie se manifeste 24 à 48 h après application pour une durée de 3 mois environ.

Elle agit par désensibilisation des terminaisons nociceptives. Cette désensibilisation est cependant très douloureuse avec des douleurs de type brûlure sur la zone d'application.

2. Lidocaïne

C'est un anesthésique local de la famille des amino-amides. Elle agirait par stabilisation des membranes neuronales en se fixant à un canal sodique empêchant ainsi la dépolarisation du neurone. Elle est applicable en patch 5% et il est recommandé d'appliquer une fois par jour 1 à 3 patchs sur la zone douloureuse pour une durée maximum de 12h.

La capsaïcine et la lidocaïne étant appliquées par voie cutanée, elles n'ont d'effet que pour les neuropathies d'origine périphérique et aucune utilité pour celles d'origine centrale.

3. Tramadol

Pour le traitement des douleurs neuropathiques, il est indiqué à des doses de 200 à 400 mg par jour chez l'adulte en deux ou trois prises.

Il est cependant peu utilisé du fait de ses effets indésirables.

C. Médicaments de troisième intention

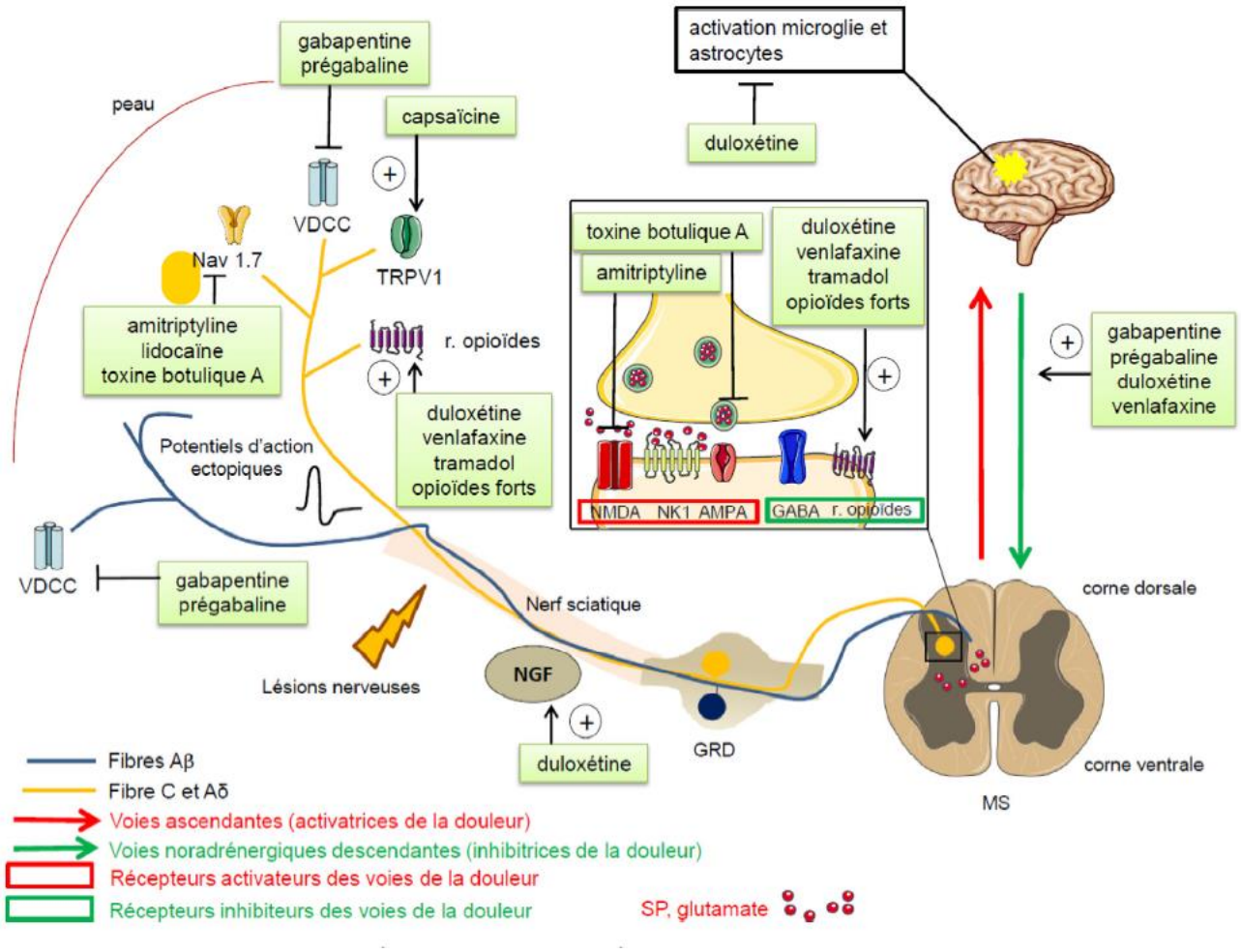
Ce sont les médicaments à efficacité modérée voire faible ou qui n'ont pas encore suffisamment prouvé leur efficacité auprès de la communauté scientifique.

1. Opioïdes forts

La morphine ou l'oxycodone sont utilisés en troisième intention. Il n'y a pas de recommandation de dose car ces dernières sont à adapter pour chaque patient. L'utilisation des opioïdes forts reste très faible dans le traitement des douleurs neuropathiques du fait de leur faible efficacité et de la mauvaise balance bénéfice risque.

2. Toxine botulique A

Ses effets sur les douleurs neuropathiques périphériques sont étudiés depuis peu et sont encore mal connus. Elle agirait par désactivation des canaux sodiques voltage dépendant (Na_V) ainsi que par inhibition de la sécrétion de la substance P et du glutamate dans la corne dorsale de la moelle épinière.



AMPA : _-amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate (récepteur du glutamate) ; GABA : acide gamma-aminobutyrique (récepteur du GABA) ; GRD :ganglion rachidien dorsal ; MS : moelle spinale ; Nav 1.7 : canaux sodiques voltage-dépendants de type 1.7 ; NGF : nerve growth factor ;NK1 : neurokinine 1 (récepteur de la substance P) ; NMDA : N-méthyl-D-aspartate (récepteur du glutamate) ; r. opioïdes : récepteursopioïdes ; SP : substance P ; TRPV1 : transient receptor potential vanilloid type 1 *; VDCC : canaux calciques voltage-dépendants.*

Figure 17 Cibles pharmacologiques des médicaments recommandés dans le traitement des douleurs neuropathiques (18)

3. Traitements non médicamenteux (19)(20)(21)

En parallèle des traitements médicamenteux conventionnels ou lors de l'échec de ces derniers, il existe des alternatives.

A. Acupuncture

Originaire de Chine, cette méthode existe depuis plus de 3000 ans. Classée au patrimoine immatériel de l'humanité par l'UNESCO en 2010, cette dernière la définit de la manière suivante : « *L'Acupuncture Traditionnelle forme un art thérapeutique qui élabore son raisonnement diagnostic et thérapeutique sur une vision énergétique Taoïste de l'Homme et de l'Univers.* »(22) La pratique de l'acupuncture possède différentes formes dont la plus connue consiste à placer des aiguilles dans des points de pressions afin de restaurer le flux d'énergie du corps.

Son utilisation peut être recommandée dans diverses situation telles que les douleurs, le stress ou pour arrêter de fumer. Les douleurs pour lesquelles le traitement par acupuncture est recommandé et ayant été évaluées lors d'essais cliniques sont :

- Celles du bas du dos, qu'elles soient chroniques ou provoquées par une grossesse. L'acupuncture a été prouvée cliniquement efficace pour ces types de douleurs,
- Les migraines - Les essais cliniques réalisés jusque-là semblent démontrer une efficacité pour réduire la fréquence et l'intensité des migraines,
- Le syndrome de douleurs régionales complexes qui est une douleur neuropathique. Seuls quelques cas ont été rapportés.

Dans tous ces cas, de plus larges cohortes de patients sont requises afin d'améliorer la fiabilité et représentativité des essais cliniques.

B. Tai Chi

Également d'origine chinoise, le Tai Chi est une pratique combinant des séries de mouvements et des exercices de respiration. Il est pratiqué pour le bien être général, et semble avoir des effets sur la réduction des douleurs lombaires. Cela s'expliquerait par le renforcement musculaire général des muscles de posture. De plus les mouvements étant lents et maîtrisés, le Tai Chi est une pratique douce et accessible à tous.

C. Yoga (23)

Pratique d'origine indienne, il possède plusieurs formes dont la plus connue est la forme posturale. Sa pratique est fondée sur l'harmonie du corps, de l'esprit et de l'âme afin d'améliorer le bien-être physique et mental.

D. Hypnose

C'est une pratique par laquelle un praticien ou le patient lui-même, induit un état mental d'attention ou de conscience altérée. Dans cet état, le patient peut se

concentrer sur un sujet en particulier (souvenir, sensation, etc.) ou changer sa perception de diverses sensations ou pensées.

L'efficacité de l'hypnose pour le traitement des douleurs est très patient dépendant. En effet, tout le monde n'est pas réceptif de la même manière à l'hypnose et les patients les plus susceptibles sont également ceux qui rapportent le plus de bénéfices.

E. Kinésithérapie

Signifiant traitement par le mouvement, elle est très souvent indiquée à des fins de rééducation après des blessures articulaires (entorses, luxations, etc.). Elle a pour but de corriger ou augmenter les capacités fonctionnelles.

F. Massage

Il s'agit de l'application d'une force physique sur les muscles, tendons ou tissus conjonctifs afin de promouvoir la relaxation. Ils peuvent s'avérer efficaces dans le traitement de douleurs causées notamment par des contractions musculaires.

G. Ostéopathie (24)

Fondée en 1874 par Andrew Taylor Still médecin américain, elle repose sur la manipulation manuelle du système musculosquelettique. C'est une pratique considérée comme non-scientifique et qui est réglementée en France.

H. Électrostimulation

L'objectif est de brouiller le signal douloureux en employant des stimulations électriques. Ces dernières peuvent être délivrées de manière cutanée grâce à des électrodes appliquées sur la peau, ou directement sur les nerfs concernés. L'électrostimulation agirait de deux manières :

- En activant le mécanisme de gate control par stimulation des nerfs sensitifs situés autour de la zone douloureuse.
- Par saturation des nerfs nocicepteurs et donc désensibilisation.

IV. Cannabis et cannabinoïdes

Le cannabis est une plante qui côtoie l'humanité depuis de très longues années et dont les effets, jusqu'alors non expliqués, sont mis à profit tant d'un point de vue médicinal que d'un point de vue récréatif.

1. À travers l'Histoire (25) (26)

A. Préhistoire et antiquité

Son origine est très ancienne et des traces de sa domestication par l'homme à plusieurs endroits du globe et dans la même période préhistorique ont été trouvées. Les principaux foyers identifiés se trouvent en Chine, dans les contreforts himalayens d'Inde, au Japon et en Europe de l'Est.

Le cannabis serait une des premières plantes domestiquées par l'homme pour ses multiples usages : production de fibre, de graines oléagineuses nourrissantes et de résine à usage médical. Les effets psychiques du cannabis auraient été découverts accidentellement lors de feux naturels. Ces effets ont ensuite été utilisés lors de rites chamaniques et religieux.

Les premières traces écrites de l'usage médical du cannabis datent de 5000 ans environ. L'empereur Chen Nung, considéré comme le père de l'agriculture Chinoise (Figure 18), décrit son utilisation dans la première pharmacopée chinoise. Le Shennong bencao jing décrit l'utilisation thérapeutique de 360 plantes. Le cannabis était alors prescrit contre la fatigue, les rhumatismes, la malaria, les règles douloureuses, les nausées et vomissements. Ses graines étaient aussi utilisées pour traiter les maladies inflammatoires, ou pressées pour utiliser leur huile en application cutanée contre l'eczéma et le psoriasis.

Figure 18 Représentation de l'empereur Chen Nung et pied de cannabis (25)

Le parchemin d'Ebers rapporte également l'utilisation médicale du cannabis dans l'Égypte antique.

Les Grecs et Romains s'en servaient également. Herodus, historien grec, mentionne son usage chez les Scythes autant pour la production de textile que lors de séances de fumigations collectives. Le médecin et botaniste grec Dioscorides fait la description suivante de kannabis emeros : « *c'est une plante de grande utilité qui permet de tresser des cordes très solides... Mangé en grande quantité, il empêche de concevoir des enfants. Le jus de la plante verte est bon contre le mal d'oreille* » (25).

B. Moyen Age

Le chanvre reste très utilisé au moyen âge particulièrement pour la versatilité de sa fibre. Cette dernière est alors la base de nombreux vêtements, des cordages et voiles pour la marine. La culture du chanvre se développe également chez les Arabes

notamment à la suite de plusieurs batailles contre l'empire chinois. En effet, ils apprennent des prisonniers les secrets de la fabrication du papier qu'ils perfectionnent et raffinent pour le produire à partir du chanvre uniquement.

Ainsi lors des invasions arabes d'Afrique du Nord puis d'Espagne et de France, la culture du chanvre se rediffuse dans leur sillage. Dans leurs traités médicaux, ils décrivent les utilisations thérapeutiques du chanvre de manière détaillée.

C. Renaissance

Durant la Renaissance, l'église catholique voit son pouvoir se renforcer grandement et elle s'attaque à la pratique des rites païens et la sorcellerie. En 1484, Le Pape Innocent VIII émet une bulle papale condamnant l'utilisation du chanvre.

Cependant, la colonisation du monde par les européens va leur permettre de découvrir et rapporter les utilisations locales. Ainsi, des médecins portugais décrivent des effets du cannabis incluant l'euphorie, la sédation et la stimulation de l'appétit. La colonisation de l'est de l'Inde par les Anglais va notamment voir le cannabis être commercialisé largement en Asie sous une grande variété de formes et noms.

D. Temps modernes

Le commerce maritime est à son maximum. À cette époque, la voile est encore le principal moyen de propulsion. Le chanvre, qui est toujours utilisé pour la fabrication des cordages et voiles, devient une ressource particulièrement stratégique.

C'est également à cette époque que le botaniste Suédois Carl Linnaeus le classe et lui donne le nom de *Cannabis sativa*. Déjà à cette époque, il est discuté l'existence d'autres types distincts de *Cannabis* à cause de la différence de tailles et forme des pieds. Ainsi, Jean Baptiste de Lamarck différentie le *Cannabis sativa* pour la variété européenne et *Cannabis indica* pour la variété indienne.

Figure 19 Planche botanique de Cannabis Sativa (27)

E. Époque contemporaine

Malgré la reconnaissance de ses propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antiémétiques, le cannabis est retiré de la pharmacopée britannique en 1932 à cause de ses effets psychoactifs. À cette époque, il est également interdit aux États-Unis. Associé à ces interdictions, le chanvre n'est plus la principale source de fibre pour l'industrie textile, son utilisation et sa culture déclinent donc.

Il faut attendre la fin du XXème siècle et le début du XXIème pour que la filière du chanvre se redéveloppe et que le cannabis commence à être réautorisé dans certains pays.

2. Aspect botanique

A. Classification

Dans la classification végétale, le cannabis ou chanvre est positionné de la manière suivante :

Règne : *Végétal*

Embranchement : *Spermaphytes (plantes à graines)*

Sous embranchement : *Angiospermes (plantes à ovules protégés par des ovaires)*

Classe : *Eudicotylédones (dicotylédones = plantes possédant un embryon à 2 cotylédons)*

Classe : *Eudicotylédones supérieures*

Classe : *Rosidées*

Sous-classe : *Eurosidées I*

Ordre : *Rosales*

Famille : *Cannabacées*

Genre : *Cannabis*

Espèce : *Cannabis sativa L.*

C'est une plante de type herbacé dont le cycle de développement est annuel. Elle est dioïque, mais sa grande variabilité permet l'apparition spontanée d'individus monoïques.

Il est à noter qu'un autre représentant de la famille des *Cannabacées* d'intérêt commercial est le genre *Humulus* plus connu sous le nom de Houblon (28).

L'espèce la plus courante de cannabis et à laquelle il est usuellement fait allusion est *Cannabis sativa L.* Mais il existe d'autres sous espèces dont les plus communes sont *Cannabis Sativa Indica* et *Cannabis Sativa Ruderalis*. Ces dernières possèdent quelques caractéristiques botaniques différentes dont les plus reconnaissables sont la forme des feuilles et la taille des plants.

La classification taxonomique du *C. sativa* a longtemps fait l'objet d'opinions divergentes et de débats botaniques. La majorité des ouvrages décrivent le taxon comme fortement diversifié mais monospécifique. Toutes les formes du *C. sativa* sont naturellement diploïdes et compatibles sur le plan sexuel.

Les grandes variations morphologiques et chimiques chez le *C. sativa* résultent des sélections et domestications importantes en vue de ses différentes utilisations de cette espèce.

Il existe des discussions au sujet de la monospécificité du taxon. En effet, des recherches ont montré que le cannabis et le chanvre présentent des différences significatives à l'échelle du génome entier, ce qui donne à penser que la distinction

entre ces deux populations ne se limite pas qu'aux gènes à l'origine de la production du cannabinoïde Δ^9-tétrahydrocannabinol (29).

Afin de différencier le chanvre à usage industriel et le cannabis à usage récréatif, on utilise la concentration relative de THC présent dans les fleurs femelles séchées. Le seuil est de 0,3% de Δ^9 THC par rapport au poids sec de fleur en Amérique du Nord et 0,2% en Europe.

Les évaluations modernes ne prennent pas uniquement en compte la concentration en THC, mais incluent également celle de son précurseur, l'acide Δ^9 tétrahydrocannabinolic, qui se décarboxyle spontanément en THC.

Pour la suite de cette thèse, les plants à usage industriels seront appelés chanvre et ceux à usage récréatifs cannabis.

B. Composante visuelle

Bien que possédant des variations visuelles en fonction du sous genre, les plants de cannabis sont très facilement reconnaissables et reconnus. La feuille de cannabis est un symbole célèbre et est communément connue et reconnue.

L'architecture des tiges varie d'un cultivar à l'autre en fonction de l'utilisation finale du cultivar.

- Forme générale du plant (Figure 20) : C'est le premier aspect visible et il peut parfois donner une indication sur la sous variété. Ils sont dressés et les tiges peuvent être simples ou très ramifiées et font de 0,2 m à 5 m de haut. La ramification des tiges est très dépendante des facteurs environnementaux, notamment de la densité de plantation. Par exemple, les cultivars de chanvre sélectionnés pour la production de fibre sont généralement plantés densément afin de favoriser la croissance verticale. Ils sont hauts et peu ramifiés et possèdent des tiges peu ligneuses pour que la production de fibre soit maximisée. Les cultivars de cannabis utilisés pour la production à usage récréatif sont généralement plantés de manière peu dense afin de favoriser leur ramification pour que la production de fleurs femelles soit maximisée.(30)

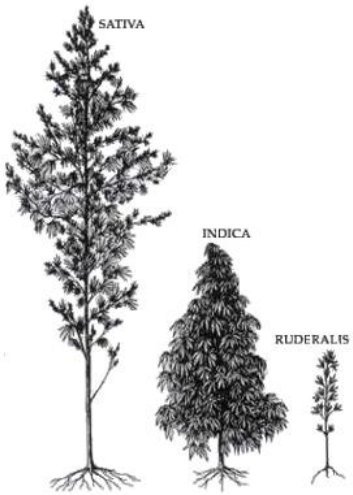


Figure 20 Caractéristiques visuelles des plants de Cannabis (31)

- Les feuilles (Figure 21) : Elles sont palmées et composées de folioles dentelées partant toutes du même point du pétiole. Elles sont opposées 2 à 2 au pied de la tige, mais sont alternées à son sommet. Les feuilles de *Sativa* possèdent jusqu'à 13 folioles longues et minces et ont tendance à être d'un vert plus clair. Les feuilles de *l'Indica* possèdent des folioles plus larges avec seulement 7 à 9 d'entre elles et sont généralement d'un vert olive foncé. Enfin, les feuilles de *Ruderalis* sont les plus simples et comportent 3 à 5 folioles. (32)

Figure 21 Feuilles de C. sativa, C. indica et C. ruderalis

- Fleurs (Figure 22) : La fleur de cannabis, aussi connue sous les noms populaires de « bud » ou « tête », peut varier d'apparence selon l'espèce de cannabis à laquelle elle appartient. Les teintes de ces fleurs peuvent également varier, mais les plus communes demeurent le vert pâle ou foncé, l'orange, le rouge et le mauve. La fleur est la partie de la plante qui est consommée pour ressentir les effets attribués au cannabis, car c'est elle qui contient la plus grande concentration de cannabinoïdes. Seule la fleur femelle est consommée, la fleur mâle ne possédant que peu d'effets actifs.

Figure 22 Fleur male (gauche) et femelle (droite) de Cannabis

- Trichomes (Figure 23) : le mot trichome vient du Grec « trikhoma » qui signifie croissance de poil. Ils sont présent sur les feuilles, la tige et les inflorescences femelles. Ils possèdent pour certains une excroissance glandulaire. Ce sont eux qui contiennent les cannabinoïdes, terpènes et phénols produits par la plante pour se défendre et se protéger des agressions extérieures (33). Ils sont responsables de l'aspect duveteux de la plante.

Figure 23 Trichomes (34)

- Graines (Figure 24) : Les graines du *C. sativa* sont ovoïdes, petites (généralement longues de 2 à 5 mm), et protégées par le périanthe. Elles sont habituellement brunes ou grises chez les formes cultivées et de couleur foncée et marbrée, chez la forme sauvage. Les graines des individus sauvages du *C. sativa* sont plus petites et plus légères que celles des individus domestiqués.

Figure 24 Graines de cannabis

3. Composition biochimique

Le métabolisme secondaire du cannabis produit de nombreuses molécules. On y retrouve notamment des cannabinoïdes, terpènes et autres composés. Ces molécules ont un but de protection de la plante et leur production varie en fonction des conditions extérieures et des stress subi par le pied de cannabis.

A. Cannabinoïdes

Les cannabinoïdes, aussi appelés phyto-cannabinoïdes, représentent actuellement le groupement ayant conduit au plus grand nombre de recherches et sont reconnus comme ayant le plus de propriétés bioactives. Le THC est le plus connu et étudié. Cependant les études s'intéressant aux molécules autres que le THC se font de plus en plus nombreuses. Elles tendent d'ailleurs à démontrer des actions en synergie entre toutes ces molécules.(35)

Les cannabinoïdes sont un groupe terpènophénolique composés de chaînes de 21 à 22 atomes de carbone. Il en existe plus de 90 reportés par la littérature et sont généralement classés en 10 sous catégories. Dans le cadre de cette thèse, seuls 2 phyto-cannabinoïdes seront abordés : le Δ9 tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD).

- THC : Il est la principale molécule responsable des propriétés psychoactives de la plante. Il possède comme précurseur principal l'acide Δ^9 THCA (Δ9-tétrahydrocannabinol acid). Il existe également un acide Δ^9 THCB, mais ce dernier est présent en bien moins grande quantité. Le THC fut isolé pour la première fois en 1942, mais il faudra attendre l'année 1964 pour la découverte de sa structure (Figure 25) (36).

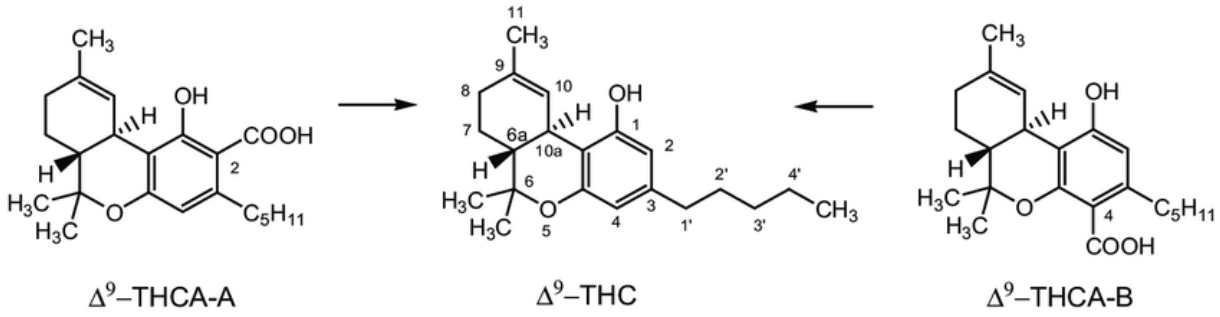
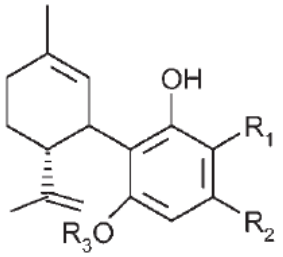
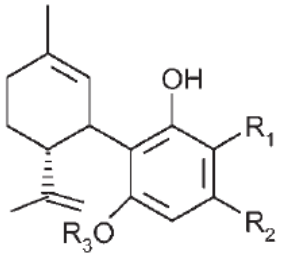


Figure 25 Formules chimiques des acides Δ^9 THCA-A et THCA-B et du Δ^9 THC (37)

- CBD : contrairement au THC, il ne possède pas d'activité psychoactives. Appelé cannabidiol, il ne possède qu'un seul acide précurseur : l'acide cannabidiolic (CBDA). Le CBD fut isolé pour la première fois en 1940 mais devras attendre 1963 pour avoir sa structure révélée (Figure 26) (36).

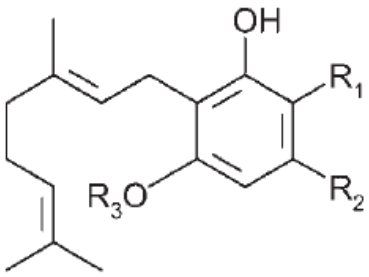




$R_1 = COOH, R_2 = C_5H_{11}, R_3 = H$ $R_1 = H, R_2 = C_5H_{11}, R_3 = H$

Figure 26 Représentation du CBDA (gauche) et du CBD (droite) (38)

Les concentrations en THC et CBD varient grandement d'une sous espèce à l'autre. Le substrat d'origine pour le THC et le CBD est identique : c'est l'acide cannabigérolic (CBGA).



$R_1 = COOH, R_2 = C_5H_{11}, R_3 = H$

Figure 27 Représentation du CBGA (38)

Les CBDA et THCA synthase sont très proches et il était suspecté une différence d'expression allélique favorisant l'une ou l'autre synthase. Avec le développement et la généralisation du séquençage long, la complexité de la relation entre les clusters de gènes codant pour la CBDA synthase et la THCA synthase fut révélée.

Pour faire au plus simple, les plants de cannabis possèdent des gènes pour la THCA synthase actifs et ceux de la CBDA synthase inactifs tandis que c'est le contraire pour le chanvre. Bien sûr ce n'est pas aussi évident car des traces de CBD ou de THC sont toujours détectables dans les deux cas, démontrant ainsi la complexité de la synthèse de ces composés (29).

B. Terpènes

Ils forment le plus grand groupe de phytochimiques présents dans le *Cannabis* avec plus de 100 représentants. Produits dans les trichomes, ils représenteraient jusqu'à 10% de leur contenu. Ils sont responsables des odeurs et des saveurs des différentes variétés de *Cannabis*. Ils ont donc joué un rôle très important dans la sélection et notamment pour l'usage stupéfiant.

Ils sont classifiés en fonction du nombre d'unités isoprènes (5 carbones) répétées, et vont des monoterpènes (10 carbones) aux triterpènes (30 carbones).

Leurs quantités et répartitions dans la plante varient en fonction de nombreux paramètres :

- Les mono- et sesqui-terpènes ont été détectés dans les fleurs, feuilles et racines du *Cannabis*.
- Les tri-terpènes sont plus présents dans les racines, fibres et huile issue des graines.

Avec les cannabinoïdes, les terpènes ont été utilisés avec succès comme marqueurs chimio-taxonomiques dans le *Cannabis*. En effet, quand la pousse de *Cannabis* se fait dans des conditions standardisées, une corrélation positive et significative est trouvée entre les niveaux de terpènes et cannabinoïdes. Cela pourrait s'expliquer par la synthèse des mono- et sesqui-terpènes dans les mêmes trichomes glandulaires qui produisent les cannabinoïdes. Cependant, cette association n'a pas été démontrée dans de plus larges échantillons.(35)

Parmi les terpènes les plus notables trouvés dans le cannabis on peut citer le D-limonène, le ß-myrcène ou l'α-pinène (Figure 28).

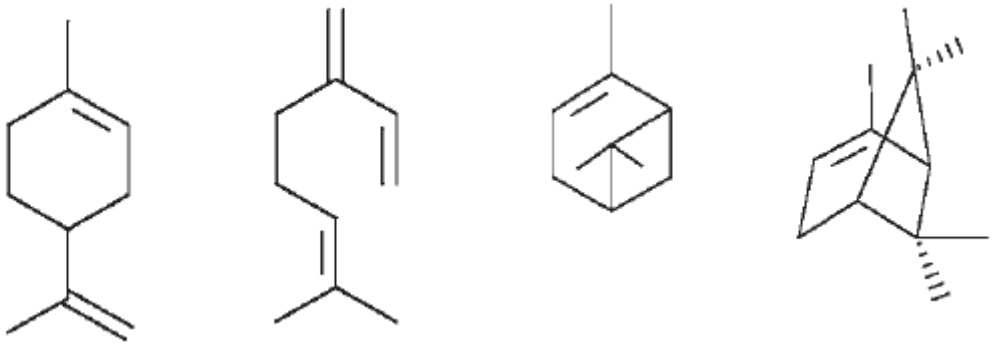


Figure 28 Représentation du D-limonène (gauche), beta-myrcène (centre) et alpha-pinène (2 à droite)

C. Autres composés

1. Hydrocarbures

Une cinquantaine ont été identifiés dans le cannabis et sont composés de 9 à 39 atomes de carbone. Le plus représenté est le nonacosane (C29).

2. Flavonoïdes

Dans le cannabis, environs 20 flavonoïdes ont été identifiés. Ils appartiennent principalement aux sous classes des flavones et flavonols. Par exemple, les cannflavin A et B sont des flavones isoprénoïdes méthylés uniques au *Cannabis* (Figure 29) (35).

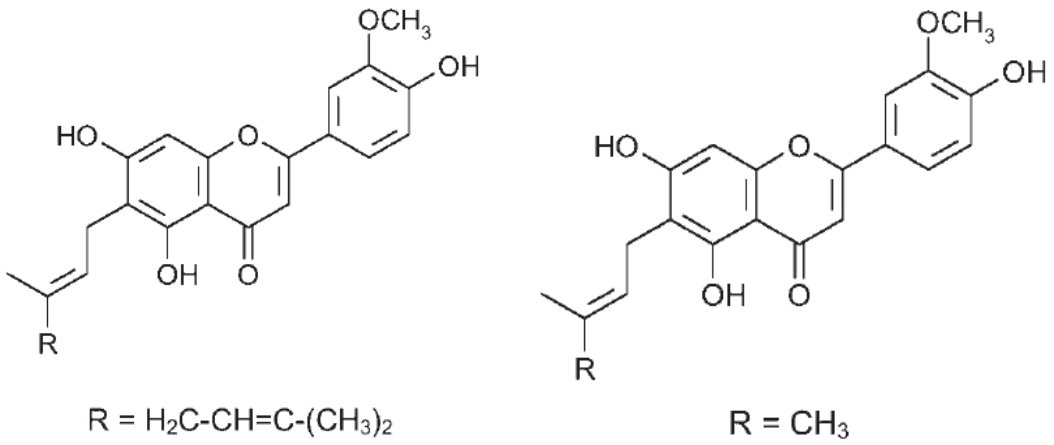


Figure 29 Représentation du cannflavin A (gauche) et B (droite)

4. Toxicité (39)

L'utilisation des phyto-cannabinoïdes peut entraîner une toxicité aiguë ou chronique. Ces toxicités se manifestent sur plusieurs systèmes et mécanismes physiologiques et sont principalement causées par le THC.

1. Cardiovasculaire

Les phyto-cannabinoïdes présentent à la fois des mécanismes de toxicité aiguë et chronique sur le système cardiovasculaire.

Les toxicités aiguës dose-dépendantes regroupent, la tachycardie, l'augmentation du travail cardiaque et une augmentation de la pression artérielle. De plus, chez les patients ayant des conditions cardiovasculaires préexistantes, il peut y avoir des effets beaucoup plus graves tels que des cardiomyopathies, infarctus, ou mort cardiaque.

Paradoxalement, les effets d'une utilisation chronique du cannabis entraînent une bradycardie et baisse de la tension. Ces effets peuvent être expliqués par la mise en place d'une tolérance ou d'un rétro contrôle.

2. Respiratoire

La voie principale de consommation du cannabis étant la respiration des fumées issues de la combustion de ce dernier, l'appareil respiratoire est fortement impacté. De plus, le cannabis est souvent consommé avec du tabac qui est aussi responsable d'effets chroniques.

Parmi les effets toxiques aigus comme chroniques, il est retrouvé une inflammation des voies aériennes supérieures, une destruction du tissu pulmonaire, une augmentation du risque de bronchite chronique, etc.

3. Cognitive

Les toxicités aiguës et chroniques ont des impacts très différents sur la cognition.

En effet, la toxicité aiguë provoque des troubles de la mémoire à court terme, de l'apprentissage, une baisse de l'attention, des comportements impulsifs ou désinhibés pouvant aller jusqu'à des troubles moteurs importants. Bien que la

plupart de ces effets soient réversibles, les conséquences et risques induis par le comportement non contrôlé des consommateurs peuvent être graves. Ainsi, les accidents de conduite après consommation de cannabis augmentent de 2 à 7 fois par rapport à une personne n'en ayant pas consommé.

La toxicité chronique va dépendre principalement de l'âge auquel la consommation de cannabis a lieu pour la première fois. En effet, les personnes ayant consommé du cannabis pour la première fois à l'âge adulte présentent peu de déficits neuropsychologiques. Cependant, la fréquence d'utilisation et la durée d'utilisation ont un impact négatif.

À contrario, une première utilisation avant l'âge de 15 ans entraîne des déficits au niveau de l'attention visuelle, des troubles de la parole et de la mémoire à court terme, une plus grande impulsivité et un risque de dépendance plus élevé. De plus, l'arrêt de la consommation ne restore pas pleinement ces fonctions altérées.

V. Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde est un système de signalisation lipidique présent chez tous les mammifères et même d'autres animaux plus primitifs tels que l'hydre (26). Il participe à la régulation de nombreux processus physiologiques et physiopathologiques.

1. Découverte (40)(41)

La découverte du système endocannabinoïde est relativement récente. Cette découverte découle de l'étude du cannabis et de ses mécanismes d'action sur l'homme. En effet le mécanisme d'action du THC était pensé au départ similaire à l'action des anesthésiques : indépendant de tout récepteurs. La découverte de la stéréospécificité du THC a permis l'émergence de l'hypothèse de l'existence d'un récepteur capable de lier ces molécules cannabinoïdes d'origine externe. Alors que le THC est identifié depuis 1964, il faudra attendre 1990 pour que le premier récepteur aux cannabinoïdes soit identifié (CB1). Il est cloné dans le système nerveux central.

Cette découverte va entraîner la recherche du système qui sera ensuite appelé endocannabinoïde. L'existence d'un récepteur à un ligand exogène implique qu'un ou des ligands endogènes existent nécessairement. Cette recherche sera compliquée car le récepteur ne réagit à aucunes substances endogènes actives. Finalement il sera découvert que le ligand au récepteur CB1 est un acide gras qui sera nommé anandamide. Par la suite un autre récepteur est découvert (CB2) ainsi que d'autres ligands mettant en évidence l'existence du système endocannabinoïde.

2. Récepteurs

A l'heure actuelle, deux récepteurs sont parfaitement identifiés : CB1 et CB2 (Figure 30). Leur principale différence réside dans leur répartition tissulaire et les mécanismes mis en jeux lors de leur activation. Ces deux récepteurs possèdent une structure très proche.

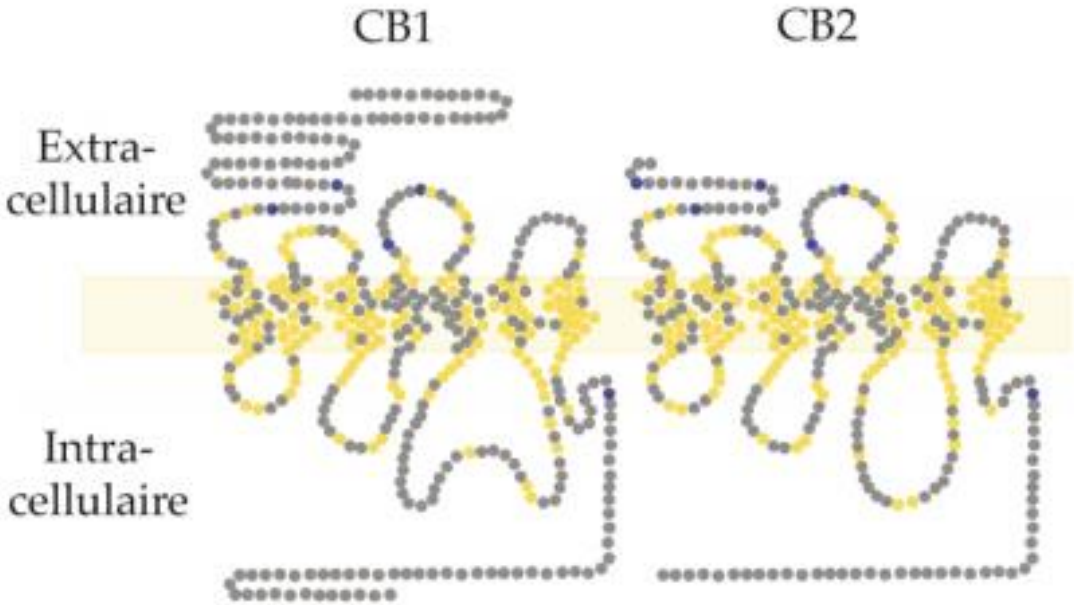


Figure 30 Structure des récepteurs CB1 et CB2 (42)

D'autres récepteurs ont été découverts par la suite mais sont moins bien connus. Ils font cependant l'objet de plus en plus de recherches.

Ce sont des récepteurs appartenant à la super famille des récepteurs couplés aux protéines G. Ils sont couplés aux sous unité $G\alpha_{i/o.}$ CB1 serait capable de se lier aux deux sous unité tandis que CB2 plutôt avec $G\alpha_o$.

L'activation des récepteurs joue sur 3 voies de signalisation intracellulaires : la voie de l'adénylate cyclase, la voie des protéines kinases activées par agents mitogènes (MAP kinases) et la modulation de certains canaux ioniques (42).

Ainsi l'activation des récepteurs CB1 ou CB2 peuvent avoir des répercutions activatrices ou inhibitrices en fonctions des cellules concernées.

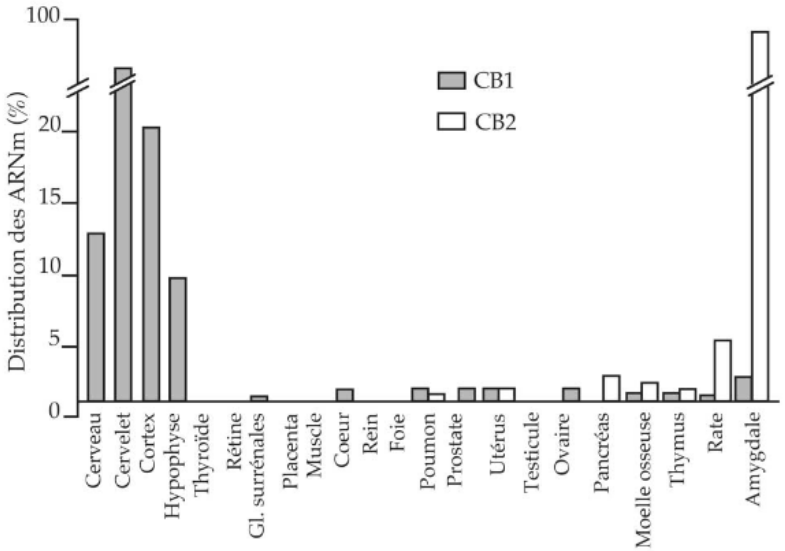


Figure 31 Distribution des récepteurs CB1 et CB2 dans l'organisme (42)

A. CB1

Premier récepteur identifié, il est très présent dans le système nerveux central et particulièrement dans le cortex cérébral, l'hippocampe et le cerebellum (40). Il est également présent dans le système nerveux périphérique et dans divers organes tels que la rate, les poumons ou le cœur. Il est en revanche absent ou presque du tronc cérébral (Figure 31).

Son activation inhibe la voie de signalisation de l'adénylate cyclase ainsi que l'activité des Ca_v et module l'activité des canaux potassiques. Cela provoque une réduction de la libération des neurotransmetteurs et de l'intensité du signal nerveux.

Cependant il ne faut classer l'action des récepteurs CB1 comme inhibitrice des fonctions cérébrales. En effet, ces récepteurs CB1 étant également présents sur les neurones inhibiteurs, l'action de CB1 peut également activer les voies cérébrales par inhibition des voies inhibitrices.

De plus, il a été démontré que certain récepteurs CB1 étaient couplés à des protéines $G\alpha_s$ qui activent la voie de l'adénylate cyclase. L'activation ou l'inhibition seraient ligand-dépendantes (40).

L'activité de CB1 possède donc un rôle modulateur du système nerveux.

B. CB2

Deuxième récepteur identifié, il est présent sur les cellules immunitaires et notamment les leucocytes. Il est aussi présent dans certains organes spécifiques tels que la rate et les amygdales (Figure 31). Son activation joue un rôle dans la modulation de la réaction inflammatoire.

Il était pensé absent du système nerveux, mais sa présence a été découverte dans la microglie et sur les neurones en postsynaptique (43).

C. GPR55

Parfois appelé CB3, il a été découvert plus tardivement que les deux premiers. Il est très exprimé dans les systèmes nerveux et immunitaires (44). Son activation entraîne l'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire.

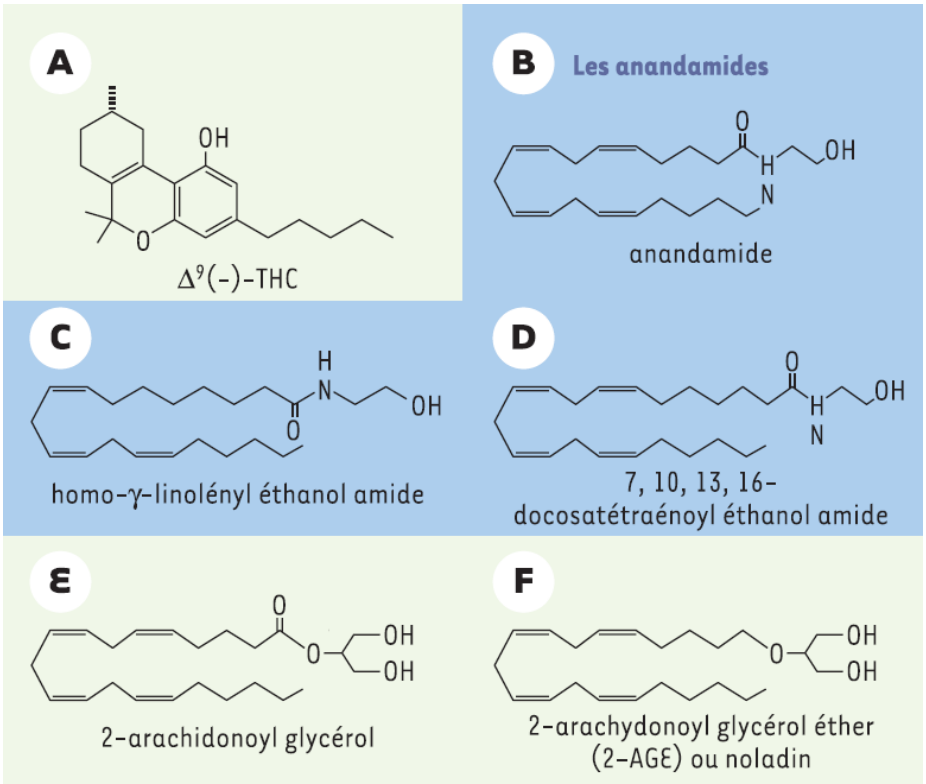
3. Cannabinoïdes endogènes

Aussi appelés endocannabinoïdes, ce sont des lipides bioactifs endogènes qui se lient et activent les récepteurs aux cannabinoïdes. Il en existe cinq : trois appartiennent à la famille des anandamides, le 2-arachidonyl glycérol (2-AG) et le 2-AG éther ou 2-AGE (Figure 32).

Les plus étudiés sont le « vrai » anandamide et le 2-AG. Ils possèdent toutes les caractéristiques pour être classés comme neurotransmetteurs, excepté leur mode de stockage et de libération. Les neurotransmetteurs sont produits dans le cytoplasme puis stockés dans des vésicules. Il y a ensuite exocytose et les neurotransmetteurs sont libérés dans la fente synaptique. Les endocannabinoïdes sont produits à la

demande, à partir de précurseurs dérivés de l'acide arachidonique présents dans la membrane lipidique, et diffusent immédiatement.

L'anandamide possède une affinité plus élevée pour CB1 que pour CB2 tandis que le 2-AG n'est pas sélectif.



Δ9(-)-THC (A), des endocannabinoïdes : anandamide (AEA) (B), homo-γ-linolényl éthanol amide (C), doco-satétraénoyl éthanol amide (D), 2-arachidonoyl glycérol (2-AG) (E) et 2-arachidonyl glycérol éther (F)

Figure 32 Structures chimiques du THC et des cannabinoïdes endogènes (41)

A. Synthèse et dégradation des endocannabinoïdes

C'est un processus en deux étapes qui est extrêmement rapide et qui serait déclenché par la concentration en calcium et en AMPc pour la synthèse de l'anandamide, la concentration en calcium et l'activité des récepteurs à NMDA ou à acétylcholine pour le 2-AG.

Les voies de synthèse et dégradation sont sur la Figure 33.

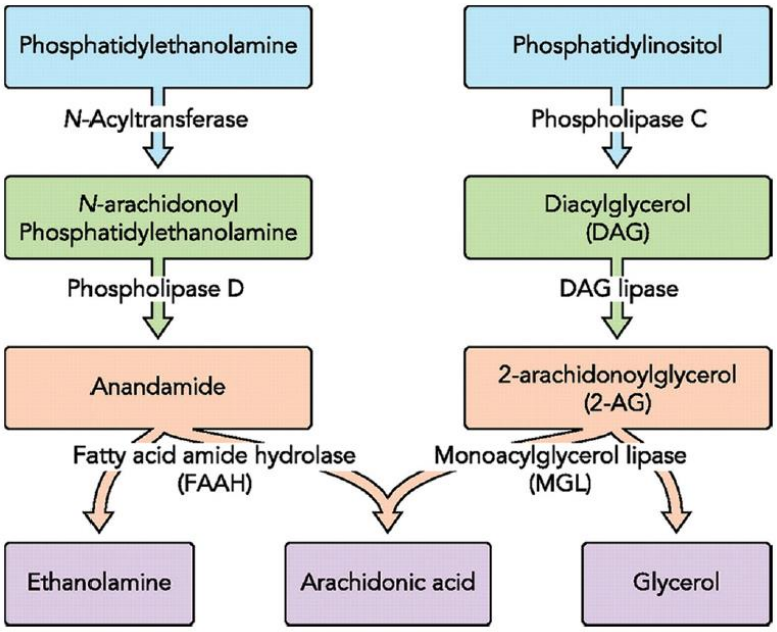


Figure 33 Synthèse et dégradation de l'anandamide et du 2-AG (40)

Les précurseurs lipidiques se trouvent dans les membranes cellulaires. Cela permet une libération immédiate dans la fente synaptique dès la fin de la synthèse.

4. Activités des phyto-cannabinoïdes

Les cibles principales et connues depuis longtemps sont les récepteurs CB1 et CB2. En revanche, le cannabis contient de nombreux cannabinoïdes qui ont des effets et des mécanismes d'actions divers (45).

De ce fait, leurs actions sont complexes et ne se limitent pas à l'activation et aux effets liés aux récepteurs CB. Ils impliquent également d'autres récepteurs comme les vanilloïdes, induisent une augmentation de la concentration en endocannabinoïdes, ont des effets antioxydants directs et interagissent avec d'autres substances (46).

Pour la suite de cette thèse, seules les actions du THC et du CBD qui sont les plus connues et étudiées seront développées. Il faut cependant noter que l'action synergique de tous les phyto-cannabinoïdes fait l'objet de plus en plus de recherches et semble prometteur. Mais l'utilisation seule ou de seulement quelques molécules permet un meilleur contrôle de l'activité et des effets indésirables (EIs).

A. Activités générales du THC (45)

Le phyto-cannabinoïde le plus connu et le plus étudié est le THC. Il possède une affinité pour le récepteur CB1 dont il est un agoniste partiel. Ses actions sont donc liées à la localisation des récepteurs dans l'organisme.

1. Cortex cérébral, hippocampe et système limbique.

L'activation de ces récepteurs par le THC altère le jugement, la réflexion, la mémoire à court terme, le comportement et l'humeur. L'activité du THC sur les récepteurs localisés dans cette zone explique les propriétés psychoactives du THC.

2. Ganglions basaux et cerebellum.

Les récepteurs présents dans cette zone sont responsables de la coordination des mouvements. Leur activation de manière non voulue ou contrôlée provoque des pertes d'équilibre ou de coordination.

3. Hypothalamus.

Ici, une stimulation des récepteurs entraîne une augmentation de l'appétit. Cette stimulation peut être recherchée dans le traitement de certaines affections. Par exemple chez les patients sous chimio thérapie ayant des pertes d'appétit.

4. Système visuel.

Les récepteurs, une fois activés, entrainent la baisse de la pression intra oculaire. C'est une activité thérapeutique intéressante pour traiter certaines formes de glaucomes

5. Système cardiovasculaire.

Dans ce système, le THC entraîne une augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle. Cela peut éventuellement être exploité dans certaines conditions comme pour la bradycardie par exemple, mais est plutôt responsable d'EIs et de contres indications.

6. Médulla

Enfin, au niveau des récepteurs de la médulla, le THC entraîne la réduction de la nausée et des vomissements. C'est également une piste d'utilisation potentielle pour soulager les patients sous chimio thérapie.

L'action du THC suit principalement la répartition des récepteurs CB1 et peut donc être bénéfique comme néfaste. Il est principalement reproché au THC ses effets psychotropes et son addictivité.

B. Activités anti-douleur

Comme les récepteurs CB1 sont présents dans les zones cérébrales responsables du traitement et de la modulation de la douleur, mais aussi dans la racine dorsale ganglionnaire et dans les terminaisons périphériques, une activité anti-douleur du THC est explicable. De plus, il est utilisé en médecine traditionnelle à cet effet depuis de longues années.

Cependant, plusieurs facteurs font que le THC n'est pas largement utilisé comme traitement de la douleur (47) :

- Activité psychique : Bien que cette activité puisse être particulièrement utile dans la prise en charge de certaines douleurs neuropathiques, l'action psychique est responsable de nombreux EIs.
- Risque addictif : Le THC possède une addictivité certaine (48). Bien que cette dernière soit variable en fonction des patients, c'est un risque non négligeable qui freine grandement son utilisation thérapeutique.

- Les études réalisées à ce jour présentent une très grande variabilité ce qui entraîne l'absence de preuves concluantes. De plus, le soulagement de la douleur par le THC semble plus efficace lorsque ce dernier est utilisé en parallèle des médications antalgiques classiques.
- Enfin, la prise de THC se fait encore beaucoup par fumage de cannabis. Cela entraîne une inconsistance de la dose délivrée, une forte perte dans la fumée et de nombreux risques pour la santé lié à la combustion et aux produits adjoints. Bien que de nouvelles formes d'administration voient le jour ces dernières années, la consistance dans la dose administrée reste un défi majeur pour l'utilisation du THC en tant que produit thérapeutique.

Du fait des nombreux risques et EIs causées par le THC, l'utilisation du CBD se développe ces dernières années. En effet cette molécule possède un profil d'activité très différent du THC.

C. Activités du CBD (44)(49)

Le CBD est l'un des principaux phyto-cannabinoïdes ayant des propriétés pharmacologiques. Il est un agoniste faible du récepteur CB1 et a même été démontré comme étant un modulateur allostérique négatif de ce récepteur. Il est aussi agoniste faible du récepteur CB2 et présente des mécanismes d'action faisant penser à une activité d'agoniste inverse. Son avantage principal sur le THC est son absence d'actions psychoactives.

Il possède un large spectre d'actions biologiques qui s'expliquent par l'action sur les récepteurs aux cannabinoïdes, mais aussi via des interactions avec d'autres récepteurs.

1. Antioxydant

La structure chimique du CBD lui permet un mécanisme d'action directe grâce aux groupements hydroxyl et phénolique qui vont capter les radicaux libres. Il possède également une action indirecte en activant la transcription de facteurs protecteurs ou en stimulant l'activité et la production d'endocannabinoïdes.

2. Antidouleur

Son activité antidouleur passe par plusieurs mécanismes d'actions qui incluent des canaux ioniques, des récepteurs membranaires tels TRPV1 ou GPR55 mais aussi des récepteurs nucléaires.

3. Neuroprotecteur

Le CBD est capable de promouvoir la neurogénèse, de diminuer la destruction neuronale et de favoriser la survie des neurones dans un environnement autrement nocifs pour ces derniers comme par exemple le manque d'oxygène (50).

4. Anxiolytique

En fonction de leur localisation, l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} par le CBD peut également induire une activité anxiolytique qui est couplée à l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (51).

5. Antipsychotique

Son action a été particulièrement remarquée sur les accès psychotiques dans le traitement de patient schizophrènes (50).

6. Anti épileptique

C'est un des premiers effets du CBD qui fut décrit. Cette action s'explique par la modulation des canaux calciques et potassiques réduisant ainsi la fréquence et la durée d'activation des signaux neuronaux (47).

7. Anti-addiction

Son activité allostérique négative sur le récepteur CB1 en fait un bon candidat pour les traitements des addictions au THC.

5. Cibles moléculaires du CBD (49)

A. Récepteurs couplés à la protéine G

Les premiers récepteurs couplés à la protéine G ciblés par le CBD sont les récepteurs endocannabinoïdes. Cependant, l'affinité du CBD pour ces derniers est faible. Il possède, même à faible dose, une action antagoniste par modulation allostérique.

Ses effets principaux seraient distincts du système endocannabinoïde et médiés par le récepteur sérotoninergique 5HT1a qui est couplé à une protéine G_i. Son activité sur ce récepteur serait allostérique positive.

Le CBD est un antagoniste du récepteur GPR55 qui possède un rôle dans le remodelage du cytosquelette des cellules lors de leurs mouvements et migration.

Il possède également une action d'agoniste inverse pour les récepteurs GPR3, GPR6 et GPR12 dont l'action principale est la croissance des neurites, la prolifération et la survie cellulaire. Ces récepteurs sont également impliqués dans le développement de douleurs neuropathiques. Enfin, le CBD se couplerait aux récepteurs aux opioïdes μ et δ avec une action antagoniste (Figure 34).

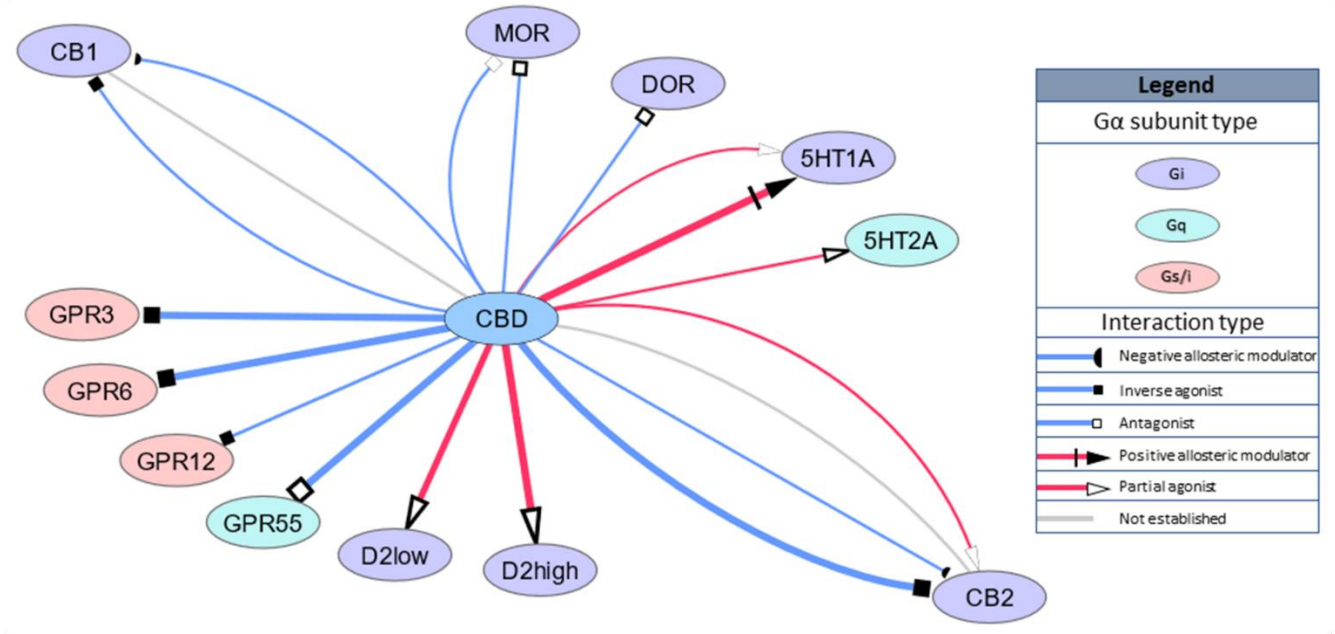


Figure 34 Représentation schématique des cibles RCPG du CBD (49)

B. Canaux ioniques

Sa forte activité sur les canaux ioniques et notamment ceux de la famille des TRP compte pour beaucoup dans ses effets physiologiques.

À faible concentration, le CBD active les canaux TRPA1, TRPV1 et TRPV4 et le canal TRPV2 à forte concentration. Son action sur TRPV1 peut se faire de manière directe ou indirecte. L'action indirecte se fait par augmentation de l'anandamide qui est agoniste de TRPV1 tandis que l'action directe se fait par fixation sur le récepteur et sa désensibilisation. Il est également antagoniste du canal TRPM8 et modulateur allostérique négatif pour les récepteurs sérotoninergique $5HT3_a$ et nicotinique α7 qui activent des canaux ioniques entrants. D'un autre côté, le CBD est modulateur allostérique positif pour des canaux activés par des ligands tels que ceux liés aux $GABA_A$ ou à la glycine. Il inhibe les canaux voltage dépendant Cav3.1, Cav3.2, Cav3.3 et Na_v limitant ainsi la dépolarisation neuronale (Figure 35).

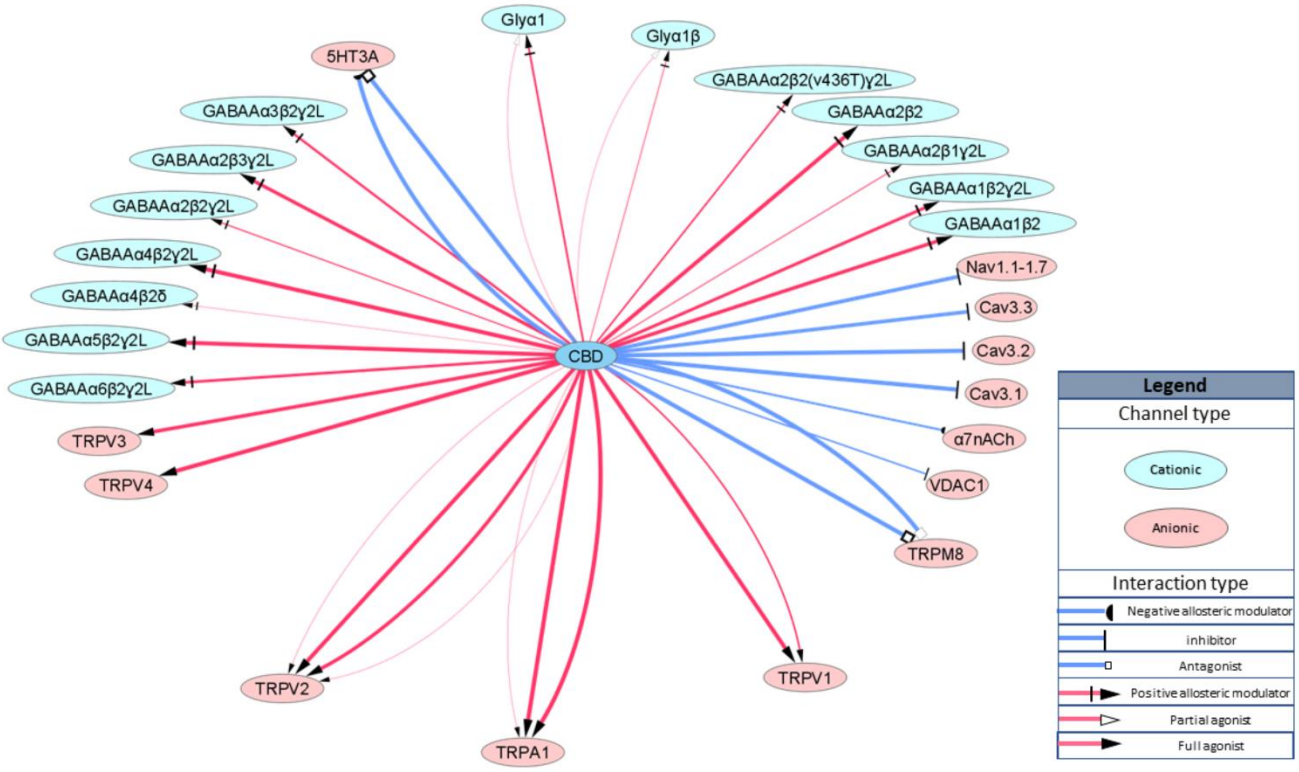


Figure 35 Représentation schématiques des canaux ioniques cibles du CBD (49)

C. Transporteurs intracellulaires

Du fait de sa nature lipidique, le CBD peut franchir la membrane cellulaire et donc agir en intracellulaire. Ainsi, il se lie aux transporteurs intracellulaires des endocannabinoïdes, améliorant indirectement l'activité de ces derniers, en inhibant leur réabsorption et métabolisation (Figure 36).

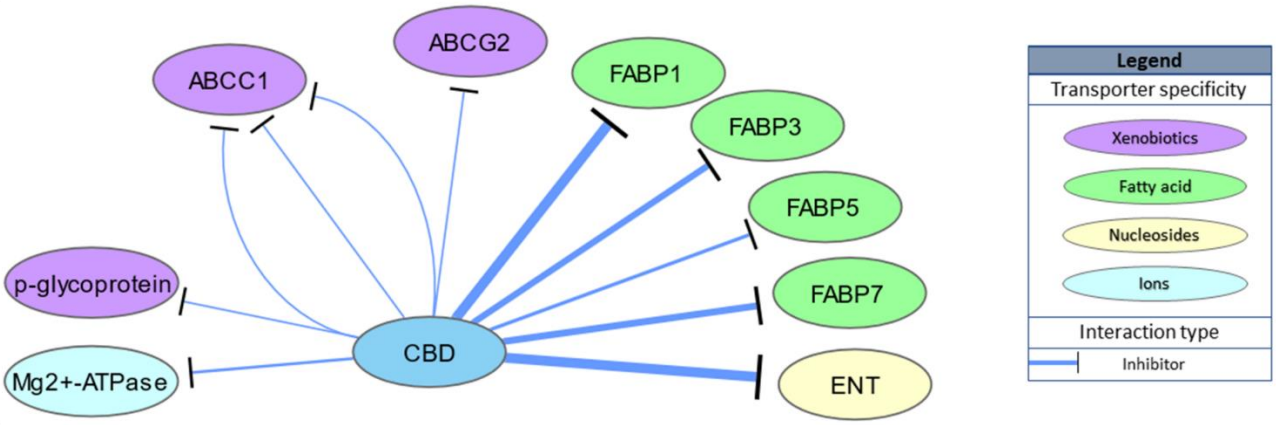


Figure 36 Représentation schématique des transporteurs cibles du CBD (49)

D. Enzymes

Le groupe principal ciblé par le CBD est la famille du cytochrome P450. La compréhension de ces interactions est très importante pour évaluer les risques d'interactions avec d'autres médicaments. Le CBD est inhibiteur des CYPs avec une prévalence pour les CYPA1A1 et CYP3A5. Une autre famille d'enzymes inhibée par le CBD est la famille des lipoxygénases avec pour cibles principales LOX15 et LOX5. Enfin il est inhibiteur de l'aralkylamine N-acétyltransférase qui est impliquée dans la dégradation de sérotonine en mélatonine (Figure 37).

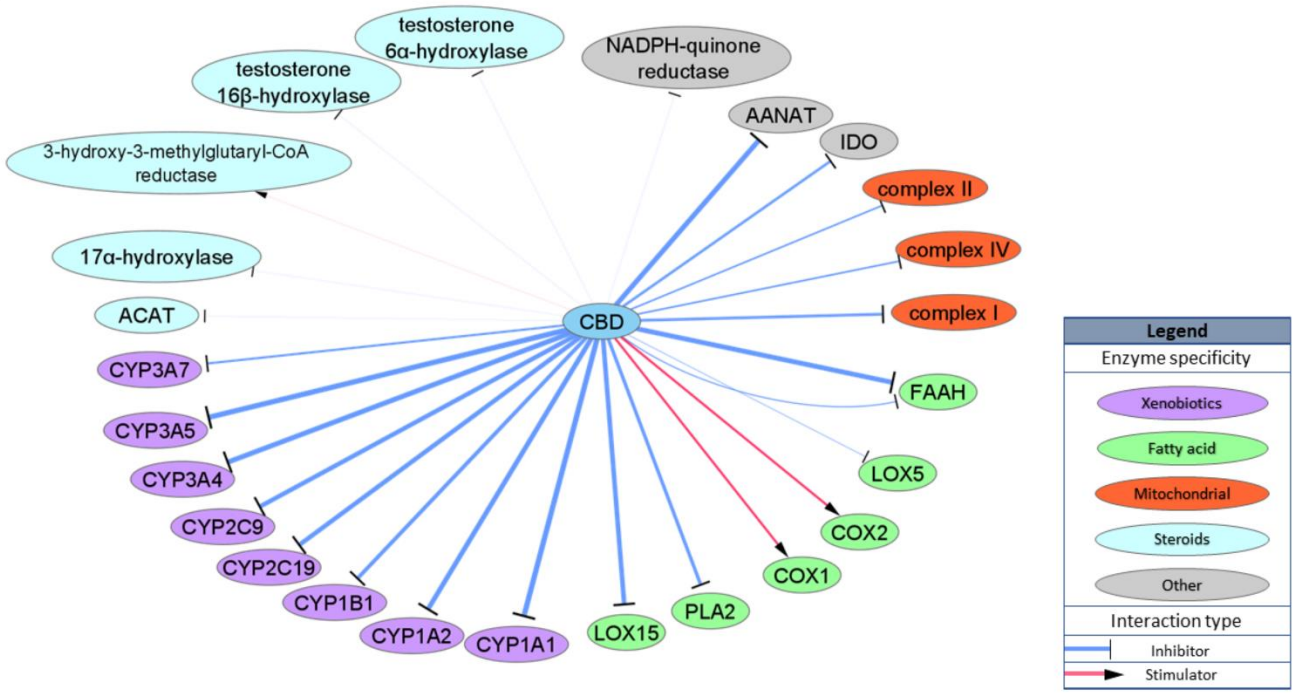


Figure 37 Représentation schématique des cibles enzymatiques du CBD (49)

E. Nucléaires

Le facteur cible le plus important du CBD est le récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes gamma (PPARγ). Un second facteur, le dérivé erytrhoid 2-like 2 (Nrf2), est aussi ciblé par le CBD. Ces deux facteurs ont des rôles dans la régulation de la réponse inflammatoire par les cellules de la microglie.

Finalement, les trois quarts des interactions du CBD vont entraîner une inhibition de l'activité cellulaire et seulement un quart vont la stimuler.

VI. Essais cliniques

Les chapitres précédents ont permis de décrire les actions potentielles des cannabinoïdes. Les effets et mécanismes d'actions cités précédemment ont été observés in vitro et in vivo en essais précliniques sur animaux. Une vérification de l'apparition de ces effets de manière constante chez l'humain devrait être réalisée. Afin de répondre à cet objectif, des essais cliniques devraient être effectués chez l'humain.

Dans cette partie, des essais cliniques et leurs conclusions sur les effets thérapeutiques des cannabinoïdes dans le traitement des douleurs neuropathiques seront passés en revue. Par la suite, un focus particulier portera sur le CBD thérapeutique.

1. Essais cliniques

A. Cannabinoïdes et douleurs neuropathiques

Une recherche de mots clés « cannabinoid neuropathic pain » sur PubMed le 7 Février 2022 fait ressortir 36 essais cliniques. Sur ces 36 essais, 2 ont été exclus car ils ne portaient pas sur les cannabinoïdes ou sur les douleurs neuropathiques. Les essais ont été catégorisés dans le Tableau 5 en fonction du type d'affection causant les douleurs neuropathiques.

1. Types d'affections

Bien que certains essais aient eu lieu sur des douleurs neuropathiques sans causes spécifiques identifiées, nombres d'entre elles sont dues à une maladie sous-jacente. Les affections responsables de la majorité des douleurs neuropathiques sont la sclérose et les cancers (Tableau 5). Pour ces derniers, les chimiothérapies ou radiothérapies peuvent accentuer ou tout simplement provoquer les douleurs neuropathiques (52)(53)(54).

2. Présence de THC

Dans ces études, lorsque le cannabis n'a pas été utilisé sous forme de fleur, les cannabinoïdes les plus souvent utilisés étaient le THC et le CBD. Il en ressort une présence du THC dans 82 % des essais cliniques. Ce fort pourcentage d'utilisation du THC dans les essais cliniques s'explique de plusieurs manières :

- C'est le cannabinoïde le plus connu et ayant fait l'objet des plus anciennes recherches,
- Il possède des actions psychiques pouvant être intéressantes pour le traitement des douleurs neuropathiques,
- Il est l'un des rares cannabinoïdes ayant des formes pharmaceutiques commercialisées,
- Les affections dans lesquelles il est utilisé sont autrement plus handicapantes que ses EIs.

3. Tailles des échantillons

Afin d'être au plus proche des conditions réelles, le nombre de personnes incluses dans les essais cliniques doit être suffisant afin d'être statistiquement représentatif de la population générale. Dans le cas contraire, les conclusions de l'étude ne peuvent pas être utilisées car elles manquent de puissance.

Sur les 34 études considérées, 23 ont été menées sur des petits échantillons (< 50 participants) (Tableau 5). Plusieurs facteurs peuvent expliquer cela :

- Les études sont souvent prospectives,
- Les conditions d'inclusions peuvent être très restrictives,
- Le nombre de patients volontaires est parfois faible.

Par conséquent, la taille des échantillons utilisés dans ces études est souvent trop petite pour donner des résultats représentatifs.

4. Durée des essais

Tout comme pour la taille des échantillons, la durée des essais cliniques est importante. Elle permet notamment d'augmenter les chances de détection des EIs et de vérifier la tolérance du traitement par les patients.

La durée est d'autant plus importante dans les essais cliniques car leur but n'est pas d'évaluer l'aspect curatif des cannabinoïdes sur les douleurs neuropathiques, mais de diminuer ces dernières. Les cannabinoïdes sont envisagés comme traitement chronique.

La durée moyenne des essais considérés était donc trop faible pour pleinement renseigner sur la viabilité d'un traitement aux cannabinoïdes (Tableau 5).

5. Voies d'administration

Trois grandes voies d'administration ont été explorées lors des essais considérés (Tableau 5) :

- La voie orale via l'utilisation de comprimés ou de capsules contenant les extraits de cannabis ou cannabinoïdes de synthèse. Son principal inconvénient est causé par la faible biodisponibilité des cannabinoïdes due à un fort effet de premier passage hépatique.
- Le spray buccal qui contient les cannabinoïdes dissous dans une phase lipidique. Il est facile d'utilisation, l'absorption par la muqueuse orale est rapide et évite l'effet de premier passage hépatique. Il faut cependant pouvoir assurer la délivrance d'une dose constante et assurer la bonne utilisation du dispositif de délivrance par tous.
- L'inhalation par fumigation ou vaporisation. Elle présente l'avantage d'une absorption très rapide des cannabinoïdes ainsi que l'absence de premier passage hépatique. Cependant, il y a beaucoup de perte de principes actifs, et la combustion entraîne la formation de nombreuses molécules toxiques qui sont également absorbées par l'organisme.

Chacune des voies d'administrations évoquées présente des avantages et des inconvénients. Celle présentant le plus de potentiel est, de mon point de vue, la forme de spray.

Tableau 5 Informations générales sur les essais cliniques réalisés dans le cadre de l'utilisation des cannabinoïdes dans le traitement des douleurs neuropathiques

Affection	Nombre d'études	Présence THC	Présence THC %	Taille moyenne échantillon	Taille médiane échantillon	Durée moyenne essais en jour	Durée médiane essais en jour	Mode d'administration			
								Oral	Spray	Inhalé	Cutané
Non spécifiques	11	9	82%	75	23	30	21	3	2	5	1
Diabète	2	2	100%	21	21	16	16	1	0	1	0
Sclérose	6	6	100%	110	24	135	102	4	2	0	0
VIH	3	2	67%	37	32	31	34	1	0	2	0
Cancer	5	4	80%	192	144	28	32	1	4	0	0
Autres	7	5	71%	59	21	70	65	5	0	2	0
Total	34	28	82%	89	27	56	31	44%	24%	29%	3%

6. Conclusion

Les résultats des essais concernant l'efficacité du cannabis pour réduire les douleurs neuropathiques étaient variables. Néanmoins, toutes les études s'accordaient sur un point : la nécessité d'études de plus grandes ampleurs tant au niveau du nombre de patients qu'au niveau de la durée des essais cliniques.

Néanmoins, les résultats semblaient globalement démontrer un intérêt des cannabinoïdes dans les traitements de ces pathologies. L'administration journalière de faibles doses de cannabinoïdes semblait présenter les meilleurs résultats afin de soulager les douleurs.

Si l'efficacité pour réduire les douleurs neuropathiques n'a pas été forcément significative, les cannabinoïdes avaient aussi une action sur la qualité de vie des patients. Plusieurs modes d'actions ont été décrits :

- Diminution de certains EIs des traitements (e.g. nausées ou vomissements causés par les chimiothérapies),
- Amélioration de l'appétit et du sommeil,
- Amélioration de l'humeur générale.

Ces facteurs sont non négligeables et doivent également être pris en compte pour statuer sur l'utilité des cannabinoïdes dans un schéma thérapeutique.

B. CBD et thérapeutique

Une recherche effectuée sur pubmed le 31 Janvier 2022 avec pour mots clefs « therapeutic effects cannabidiol » a reportée 98 essais cliniques menés sur la période 2012-2022. Quatre-vingts sept de ces essais ont eu lieux lors des 5 dernières années démontrant l'intérêt croissant de la recherche pour le CBD dans le monde. Ces essais sont catégorisés dans le Tableau 6.

1. Nombres d'études

Les études ont été regroupées par type de maladie, ou de maux, pour lesquels le CBD est envisagé comme traitement (Tableau 6). Le CBD est souvent utilisé en supplément de traitements déjà mis en place. Il est intéressant de regarder le nombre d'études mises en place pour les différentes maladies afin de connaitre la direction que les chercheurs donnent actuellement pour l'utilisation du CBD.

Ainsi, le plus grand nombre d'études considérées ont été effectuées dans le cadre de l'épilepsie. Il en est ressorti que le CBD est efficace dans le traitement de certaines épilepsies (Lennox-Gastaut et Dravet). Il est associée au Clobazame en tant que recours pharmaceutique chez les patients pharmaco-résistants.

La prise en charge de la douleur était également une piste assez étudiée dans ces essais cliniques. Il n'y a cependant pas eu de découverte majeure comme cela fut le cas pour l'épilepsie.

2. Présence de THC dans l'étude

Malgré la recherche axée sur le cannabidiol, ce dernier a souvent été associé au THC (Tableau 6). Cette présence du THC est principalement due à l'utilisation du Sativex® qui associe THC et CBD à un ratio d'environ 1 pour 1. Il est le produit pharmaceutique à base de cannabinoïde le plus anciennement commercialisé (2010) ce qui explique son utilisation importante dans les études considérées. Une diminution de sa présence dans les études sur le CBD est cependant prévisible avec l'arrivé d'Epidiolex® qui est constitué de CBD à 98%.

3. Taille des échantillons

Il est important de vérifier que les études aient été effectuées sur un nombre représentatif de sujets pour juger leur efficacité. Beaucoup de ces dernières ont eu lieu avec un nombre assez faible de participants (Tableau 6). Cela peut s'expliquer par la nature des études : beaucoup étaient prospectives et donc requéraient peu de personnes.

Nombres de ces dernières, au vu du succès de cette phase de prospection, recommandaient d'augmenter la taille des échantillons afin d'obtenir des résultats plus fiables et représentatifs.

4. Durée des essais

En plus de leur taille, la durée des essais est également importante. Certaines études ont été menées sur un seul jour ou une mesure, et d'autres sur des durées allant parfois jusqu'à une année (Tableau 6). Mais comme pour la taille des échantillons, les études prospectives ne se déroulent généralement pas sur de longues périodes. Ainsi seulement les essais cliniques en phase 1 ou 2 présentaient des durées supérieures à un mois.

5. Voies d'administration

La voie la plus utilisée était la voie orale par spray buccal ou huile. Néanmoins, quelques prises de comprimés ou gélules ont également été utilisées. L'inhalation était aussi une voie testée, mais elle ne représentait pas la voie principale du fait de la difficulté à obtenir des doses délivrées reproductibles. Cette voie est pourtant intéressante car elle évite l'effet de premier passage hépatique et permet une action rapide du CBD. Parmi les essais considérés, certains ont effectué des tests par application cutanée du CBD sous forme d'huile ou de gel.

6. Dosage

Cette donnée est absente dans le Tableau 6 en raison d'une grande variabilité des doses utilisées. Elles étaient souvent basées sur une période d'auto-titration jusqu'à obtention de la dose ayant la meilleur balance bénéfices/EIs pour le patient avec un plafond maximum qui variait de 25 mg/kg/jour à 50 mg/kg/jour. La dose de 600 mg était également souvent retrouvée dans le cadre de prise unique.

Le dosage du CBD est donc une donnée très variable d'une personne à l'autre et nécessite souvent une phase de titration.

7. Résultats généraux

De manière générale, les études menées sur l'utilisation du CBD en thérapeutique étaient assez réduites avec des petits échantillons et sur des périodes courtes. Afin d'obtenir des données plus fiables, il faut augmenter le nombre de participants ainsi que la durée de suivi.

Le CBD a montré des résultats variables dans ses différentes utilisations envisagées. Cependant, dans certaines affections, le CBD présente de bonnes chances d'être utilisé dans un avenir proche.

a) Addiction

Grâce à son activité allostérique négative sur un certain nombre de récepteurs, l'utilisation du CBD avait été envisagée afin de prévenir certaines addictions ou de réduire les pulsions et envies liées au sevrage.

Les essais cliniques réalisés ont démontré que l'efficacité du CBD pour traiter les addictions aux drogues dures est variable. Il semble efficace pour celles liées à l'héroïne, mais pas pour celles liées au crack et/ou cocaïne. Une des explications la plus plausible concerne le type de récepteurs impliqués dans chacune de ces addictions. Les récepteurs morphiniques sont impliqués pour l'addiction à l'héroïne tandis que la cocaïne vise les transporteurs de recapture de la dopamine.

Dans le cadre de la réduction de consommation de cannabis, il semble présenter un potentiel chez les consommateurs moyens. En revanche, il parait inefficace chez les gros consommateurs.

Enfin, le CBD a présenté des résultats prometteurs chez des personnes utilisatrices d'opioïdes, d'anxiolytiques et de somnifères. Outre une réduction d'utilisation, il a été rapporté une amélioration de la qualité de vie globale des patients.

b) Anxiété et psychoses

Les résultats étaient variables pour cette catégorie. Le CBD en utilisation ponctuelle aurait eu peu d'effet sur le stress généré par une situation inhabituelle. Il semblait cependant qu'une prise de CBD en traitement de fond possèderait un effet positif pour les personnes à risque de psychose.

c) Autismes

Il s'agissait principalement d'études de prospection afin d'évaluer le potentiel d'activité du CBD. En effet, les mécanismes d'actions de ce dernier au niveau neuronal indiquent une possible action sur les problèmes comportementaux parfois liés à certaines formes d'autismes. Le CBD présenterait un potentiel indéniable et sa bonne tolérance serait envisageable pour des traitements à long terme.

d) Divers

Dans cette catégorie ont été regroupées les affections ayant un seul essai clinique ou les affections dont le traitement utilisé n'était jamais du CBD en utilisation seule.

On y retrouve ainsi des essais pour utilisation du Sativex® dans le traitement de spasmes causés par la sclérose. Ces essais présentaient une action significative sur les spasmes et une amélioration de la motricité.

Une autre piste prometteuse pour le CBD serait son utilisation dans la prévention de la réaction greffon contre hôte.

e) Douleurs

Sur les 13 études concernées, seules 5 ciblaient les douleurs neuropathiques, et une seule parmi ces 5 a utilisé le CBD sans THC. Les douleurs étaient majoritairement chroniques, causées par des cancers ou maladies neurodégénératives et résistantes aux opioïdes. La forme d'administration la plus souvent testée était le spray oral.

Les douleurs neuropathiques de ces essais avaient pour origine des cancers et leurs traitements, ainsi que la sclérose en plaque. Là encore, la principale voie d'administration était la voie orale. Une seule étude avait utilisé des dosages prédéterminés en nombre de spray/jour que les patients pouvaient s'administrer : faible dose 1-4 spray/jour, moyenne dose 6-10 spray/jour et forte dose 11-16 spray/jour. Dans les autres études, les patients réalisaient une auto-titration sur deux semaines. Il en est ressorti que les dosages faibles à moyens étaient les plus efficaces et les plus souvent utilisés par les patients. Cela s'expliquait par la présence du THC qui induit de plus en plus d'effets indésirables au fur et à mesure de l'augmentation de son dosage.

L'étude sur le CBD en utilisation seul différait également des autres. Elle utilisait l'huile de CBD par voie cutanée pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques. Les résultats ont été excellents et ouvrent la voie pour d'autres essais.

f) Épilepsies

L'utilisation du CBD dans la prise en charge de certaines épilepsies a fait l'objet du plus grand nombre d'études ces dernières années. Il a ainsi démontré son efficacité dans le traitement préventif des crises réfractaires dans les syndromes de Lennox-Gastaut et Dravet. Il n'était pas utilisé seul, mais en association au Clobazam.

Il présentait également des effets secondaires peu graves et assez peu d'interactions avec les autres traitements habituels de l'épilepsie.

g) Nouvelles formes pharmaceutiques

Avec le développement de l'utilisation du CBD, se pose la question de l'efficacité des formes d'administrations actuelles et la possibilité d'en développer de nouvelles. Dans la majorité de ces études, l'objectif était d'améliorer la biodisponibilité par voie orale et plusieurs pistes semblaient prometteuses.

h) Parkinson

L'objectif de la prise de CBD dans la maladie de Parkinson était la réduction des tremblements qui peuvent rendre impossible la vie des patients. Les résultats montraient peu d'effets sur la réduction des tremblements, mais présentaient une amélioration de la qualité de vie globale des patients.

i) Pharmacocinétique

L'objectifs de ces études était principalement l'évaluation de l'impact de la prise alimentaire et du type d'aliment sur l'absorption et la biodisponibilité du CBD par

voie orale. Il en ressortait que la prise d'aliments améliorait la biodisponibilité du CBD surtout en présence de corps gras.

j) Risque de dépendance

Avec l'augmentation de la disponibilité et de l'usage du CBD, la question de son addictivité et des risques de dépendance se pose. Les études réalisées jusqu'à présent semblent montrer une absence de potentiel addictif et de syndrome de sevrage.

k) Schizophrénie

Il s'agit également d'une piste prometteuse pour le CBD. Dans les études considérées, le CBD allégeait les symptômes aussi bien positifs que négatifs et semblait agir par inhibition de la FAAH.

Tableau 6 Informations générales sur les essais cliniques réalisés dans le cadre des effets thérapeutiques du CBD

Sujet	Nombre d'études	Présence THC	Présence THC %	Taille moyenne échantillon	Taille médiane échantillon	Durée moyenne essais en jour	Durée mediane essais en jour
Addictions	9	5	56%	63	48	55	56
Anxiété/psychose	5	0	0%	44	43	NA	NA
Autismes	4	1	25%	51	22	103	56
Divers	21	13	62%	29	21	143	84
Douleurs	13	10	77%	156	43	54	35
Épilepsie	24	0	0%	124	116	162	98
Nouvelles formes	5	0	0%	15	15	NA	NA
Maladie Parkinson	2	0	0%	23	23	NA	NA
Pharmacocinétique	6	0	0%	27	15	NA	NA
Risques de dépendance	4	0	0%	178	37	26	28
Schizophrénie	4	1	25%	54	45	37	42

2. Conclusion générale sur les essais cliniques

Les essais cliniques impliquant les cannabinoïdes sont nombreux et cela peut s'expliquer par le grand nombre de propriétés de ces derniers. Leur utilisation pour traiter les douleurs neuropathiques est plus réduite. Cependant, ces études semblent démontrer une efficacité dans la réduction des douleurs, mais également dans l'amélioration de la qualité de vie des patients. De plus larges études sont néanmoins requises afin de valider ces effets.

Les essais cliniques sur l'utilisation du CBD seul se multiplient. Le succès dans le traitement de l'épilepsie permet d'envisager l'utilisation du CBD dans d'autres maladies neurologiques. Le CBD utilisé dans le traitement de l'anxiété, la schizophrénie et la maladie de Parkinson présente des résultats qui sont encourageants. Son utilisation dans d'autres cas comme l'autisme ou la douleur commence également à être explorée. Il est aussi nécessaire de réaliser des essais de plus grande ampleur pour avoir des résultats plus représentatifs.

En revanche, le CBD est encore très souvent associé au THC dans les explorations et traitements. Cette association peut s'expliquer par la plus grande disponibilité du Sativex® qui contient du THC et du CBD. Ce dernier est en effet approuvé et utilisé depuis quelques années (2010). En revanche, les EIs les plus gênants constatés dans les essais associant THC et CBD sont causés par le THC. Afin de pallier ce problème, la mise sur le marché de l'Epydiolex®, qui est un extrait de CBD uniquement, devrait permettre le développement d'essais sans THC.

Le développement de nouvelles formes pharmaceutiques représente la dernière étape pour faciliter l'utilisation des cannabinoïdes dans un cadre médical. Actuellement les voies dominantes d'administration sont :

- L'inhalation par fumigation, mais qui présente des problèmes de précision et de répétabilité de la dose administrée ainsi que des risques pour la santé liée à la combustion.
- La voie orale, sous forme d'huile ou de comprimé. Elle présente cependant l'inconvénient d'un fort effet de premier passage hépatique.
- Le spray buccal, qui limite grandement l'effet de premier passage hépatique. Il y a cependant des risques de variabilité de la dose administrée. De plus, les sprays ne sont pas utilisables par tous les patients.
- Par voie cutanée sous forme d'huile dans le cas de certaines neuropathies périphériques.

VII. Cannabinoïdes en France

1. Législation

En France, l'Arrêté ministériel du 22 février 1990 établissant la liste des produits stupéfiants classe les cannabinoïdes comme tels. Ainsi, la consommation de cannabinoïde est considérée comme un délit qui peut être sanctionnée par une

amende forfaitaire de 200 €. L'absence de paiement de cette amende peut mener à 1 an de prison et 3 750 € d'amende.(55)(56)

Cependant, le 2 Décembre 2021 Santé Publique France, en partenariat avec l'OFDT (observatoire français des drogues et toxicomanies), a publié les premiers résultats du Baromètre santé 2020 (57). Ainsi, malgré une forte répression et les campagnes de préventions, le cannabis reste le produit illicite le plus consommé en France. Il est rapporté que 46 % des adultes en ont déjà consommé au moins une fois et 3,2 % des adultes sont des usagers réguliers.

Une donnée un peu plus grave est la consommation de cannabis chez les adolescents. Il est estimé que près de la moitié des adolescents ont expérimenté le cannabis lors de la période de scolarité du lycée, et près d'un quart d'entre eux en consomment plusieurs fois par mois. Cependant, les chiffres sont à la baisse d'après cette même enquête.

2. Encadrement de la recherche

L'article R5132-86 du code de la santé publique modifié par le décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 et en vigueur depuis le 8 juin 2013 stipule qu'à des fins de recherche ou de fabrication de produits autorisés par le directeur de l'ANSM, « *La culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale de variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes ou de produits contenant de telles variétés peuvent être autorisées, sur proposition du directeur général de l'agence, par arrêté des ministres chargés de l'agriculture, des douanes, de l'industrie et de la santé* »(58).

L'utilisation de CBD dans le cadre de la recherche est donc légalement possible en France depuis 2013. Cependant, la complexité pour obtenir une autorisation associée à la difficulté de se procurer les matières premières n'ont pas encouragé le développement de la recherche.

Ces dernières années la législation semble finalement évoluer. Tout d'abord grâce au décret 2020-1230 du 7 octobre 2020 relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis. Le décret déclare : « *À titre expérimental est autorisée, dans les conditions fixées au présent décret, pour une durée de deux ans à compter de la prescription au premier patient et au plus tard à compter du 31 mars 2021, une expérimentation relative à l'usage médical du cannabis sous la forme de médicaments* » (59). Cela relâche les contraintes pour la réalisation d'essais cliniques mais ne les laisse pas libres. En effet, ce décret est complété par l'arrêté du 16 octobre 2020 qui fixe les spécifications des médicaments à base de cannabis qui peuvent être utilisés pendant l'expérimentation ainsi que les indications thérapeutiques envisageables qui sont :

- Les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles,
- Certaines formes d'épilepsie pharmaco-résistantes,
- Certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou au traitement anticancéreux,
- Les situations palliatives,
- La spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.

Ainsi en mars 2021 démarre une expérimentation sur le cannabis thérapeutique délivré par des pharmaciens. Cette expérimentation doit durer 2 ans et inclure 3000 patients. (60)

Malgré cet assouplissement, seul un autre essai clinique avec un protocole EudraCT a été démarré et enregistré en France (61).

On constate donc que la recherche sur le CBD en France, bien que facilitée, n'est pas un sujet qui mobilise beaucoup les chercheurs actuellement.

Cependant, le décret n°2022-194 du 17 février 2022 relatif au cannabis à usage médical, vient remplacer l'article R. 5132-86 du code de la santé publique. (62) Il redéfinit plus précisément les conditions requises et à respecter afin d'utiliser le cannabis dans un cadre médical. Il est donc maintenant clairement stipulé que des établissements pharmaceutiques peuvent produire, y compris en cultivant, du cannabis à des fins d'usages médicamenteux.

3. Grand public et CBD

La connaissance et l'utilisation du CBD par le grand public est en plein développement. Cela peut être attribué à la légalisation du cannabis à usage récréatif dans certains pays (e.g. Canada ou certains états des États Unis) et à la multiplication des « shops » en France qui vendent et promeuvent les bénéfices du CBD. Ce développement du commerce du CBD s'est effectué dans un espace de flou juridique Français, mais fait suite à la déclaration de la cour de justice Européenne dans l'affaire « KANAVAP » qui considère que « *l'huile de CBD ne constitue pas un produit stupéfiant en l'état des savoirs scientifiques et des conventions internationales.* » (63)

La mise en place d'un cadre et d'une réglementation juridique autour du CBD est récente en France et commence avec l'arrêté du 30 décembre 2021 portant sur l'application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique. Le décret n°2022-194 du 17 février 2022 qui supprime l'article R. 5132-86 du code de la santé publique, autorise par son article 3, « *La culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation, à des fins industrielles et commerciales, de variétés de Cannabis sativa L. dépourvues de propriétés stupéfiantes* » (62).

Malgré cela, le CBD est encore largement associé au cannabis récréatif par un grand nombres de personnes bien qu'il ne présente pas les effets psychoactifs du THC.

VIII. Conclusion

Les douleurs neuropathiques sont des douleurs qui sont encore trop peu traitées. De plus, la complexité de leur diagnostic ainsi que l'efficacité relativement faible des traitements existants actuellement rendent ces douleurs particulièrement handicapantes pour les patients. Cependant, le développement de nouvelles méthodes de diagnostics ainsi que la sensibilisation des professionnels devraient permettre une meilleure prise en charge dans les prochaines années.

L'introduction des cannabinoïdes, connus depuis des millénaires pour leurs propriétés antalgiques, dans la prise en charge des douleurs neuropathiques semble être une piste prometteuse. En effet, la complexité d'action des cannabinoïdes ainsi que leurs sites d'actions semblent compatibles avec certaines origines des douleurs neuropathiques. Bien qu'ils possèdent des EIs, ces derniers sont généralement moins importants que ceux générés par les traitements usuels. De plus, les cannabinoïdes semblent présenter une double action. La première est une action analgésique qui varie cependant en fonction des patients et de l'origine des douleurs. La seconde est une action sur le bien-être général des patients en diminuant notamment les composantes non douloureuses liées aux douleurs neuropathiques et améliorant ainsi la qualité de vie des patients. Néanmoins, de plus amples études sont requises avant de pouvoir introduire les cannabinoïdes dans le schéma de prise en charge des douleurs neuropathiques. Ces études doivent notamment déterminer plus précisément les dosages recommandés. Le développement de nouvelles voies d'administrations pourrait également favoriser l'utilisation des cannabinoïdes.

Parmi les cannabinoïdes dont l'utilisation progresse, le CBD possède une place particulière. Introduit tout d'abord au côté du THC dans le Sativex®, ses propriétés pharmaceutiques ont fait l'objet de plus en plus de recherches ces dernières années. Elles ont abouti à son utilisation dans la prise en charge de certaines formes d'épilepsie ainsi qu'au développement d'essais cliniques pour explorer son efficacité dans d'autres maladies neurologiques. Les premiers résultats sont encourageants mais de plus larges essais sont également requis. L'arrivé d'Epidolex®, composé à 98 % d'extrait de CBD, facilitera la séparation du CBD du THC pour de futures études.

Le CBD a également vu son succès se développer grandement auprès du grand public durant ces dernières années. Il a fait l'objet de batailles juridiques et légales importantes quant à la possibilité de sa commercialisation.

Les cannabinoïdes présentent donc des pistes prometteuses pour de nouvelles utilisations. Ils sont cependant encore trop souvent associés exclusivement au THC ainsi qu'à ses effets psychiques parfois indésirables. Une évolution des mentalités tout comme des lois les concernant sera nécessaire afin de s'adapter à leurs utilisations futures.

1. Michel V, Quignard JF, Xuereb F. UE PL3.18 Douleur et inflammation. 2016.

2. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain. sept 2020;161(9):1976-82.

3. Chap-1-Les-Voies-de-la-Douleur.pdf [Internet]. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/Chap-1-Les-Voies-de-la-Douleur.pdf

4. Vassort G, Fauconnier J. Les canaux TRP *(transient receptor potential)*: Une nouvelle famille de canaux à expression variée. médecine/sciences. févr 2008;24(2):163-8.

5. TRP channel multimerization [Internet]. [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: https://research.uni-leipzig.de/pharma/main/research/schaefer/TRP_multimerisation.html

6. Team HJ. Dermatomes definition, dermatome levels & clinical significance [Internet]. Health Jade. 2019 [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: https://healthjade.net/dermatomes/

7. Physiopathologie de la douleur chronique par Bernard CALVINO [Internet]. CAPDouleur. 2019 [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: https://www.capdouleur.fr/physiopathologie-de-la-douleur-chronique-par-bernard-calvino/?locale=fr

8. Figure 1. La synapse glutamatergique. [Internet]. ResearchGate. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/La-synapse-glutamatergique_fig1_41407629

9. Recommandations Douleur de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 23 oct 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/douleur-de-l-adulte-1775.html

10. What Is Neuropathic Pain_FR(FR).pdf [Internet]. [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/AM/Images/GYAP/Neuropathic/What%20Is%20Neuropathic%20Pain_FR(FR).pdf

11. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs Eval - Diagn - Trait. févr 2010;11(1):3-21.

12. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. Rev Neurol (Paris). janv 2019;175(1-2):16-25.

13. Fiche 17 : la prise en charge de la douleur - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-de-sante-vos-droits/modeles-et-documents/guide-usagers-votre-sante-vos-droits/article/fiche-17-la-prise-en-charge-de-la-douleur

14. 1-1-2-HADJIAT.pdf [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: https://saetd-dz.com/upload/File/10C2015/PDF/1-1-2-HADJIAT.pdf

15. Echelles d'évaluation de la douleur - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/echelles-d-evaluation-de-la-douleur

16. Première analyse sur 10 ans de l'évolution de l'utilisation des antalgiques en France [Internet]. VIDAL. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22617-premiere-analyse-sur-10-ans-de-l-evolution-de-l-utilisation-des-antalgiques-en-france.html

17. Bouchenaki H, Bégou M, Magy L, Hajj R, Demiot C. Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques. Therapies. déc 2019;74(6):633-43.

18. Bouchenaki H, Bégou M, Magy L, Hajj R, Demiot C. Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques. Therapies. déc 2019;74(6):633-43.

19. Urits I, Schwartz RH, Orhurhu V, Maganty NV, Reilly BT, Patel PM, et al. A Comprehensive Review of Alternative Therapies for the Management of Chronic Pain Patients: Acupuncture, Tai Chi, Osteopathic Manipulative Medicine, and Chiropractic Care. Adv Ther. janv 2021;38(1):76-89.

20. Deng G. Integrative Medicine Therapies for Pain Management in Cancer Patients. Cancer J Sudbury Mass. oct 2019;25(5):343-8.

21. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. Rev Neurol (Paris). mai 2020;176(5):325-52.

22. L'acupuncture : tous ses bienfaits pour la santé [Internet]. https://www.passeportsante.net/. 2012 [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=acupuncture_th

23. Yoga. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Yoga&oldid=186851275

24. Ostéopathie. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ost%C3%A9opathie&oldid=189870101

25. Histoire du chanvre. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Histoire_du_chanvre&oldid=184444204

26. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. J Ethnopharmacol. déc 2018;227:300-15.

27. Anatomie de la plante de cannabis [Internet]. [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: https://www.alchimiaweb.com/blogfr/anatomie-cannabis/

28. Notions de botanique et d'agronomie d'une plante atypique [Internet]. [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: https://vegetool.com/content/8-notions-de-botanique-et-d-agronomie-d-une-plante-atypique

29. Schilling S, Melzer R, McCabe PF. Cannabis sativa. Curr Biol. janv 2020;30(1):R8-9.

30. Gouvernement du Canada A canadienne d'inspection des aliments. Biologie du Cannabis sativa L. (Cannabis, chanvre, marijuana) [Internet]. 2021 [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: https://inspection.canada.ca/varietes-vegetales/vegetaux-a-caracteres-nouveaux/demandeurs/directive-94-08/documents-sur-la-biologie/cannabis-sativa-l-/fra/1612447522753/1612447718390

31. *Cannabis*. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cannabis&oldid=189697574

32. Cannabis Botanique - T.H.Seeds™ [Internet]. [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: https://www.thseeds.com/fr/cannabis-botany/

33. Trichome (botanique). In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 14 janv 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Trichome_(botanique)&oldid=175976367

34. Les trichomes du cannabis [Internet]. [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: https://www.philosopherseeds.com/blog/fr/trichomes-cannabis/

35. Andre CM, Hausman J-F, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. Front Plant Sci. 4 févr 2016;7:19.

36. Brenneisen R. Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. In: ElSohly MA, éditeur. Marijuana and the Cannabinoids [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2007 [cité 14 janv 2022]. p. 17-49. (Forensic Science And Medicine). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-59259-947-9_2

37. Davide Arcella, Claudia Cascio and Karen Mackay. Acute human exposure assessment to tetrahydrocannabinol [Internet]. EFSA; 2019 nov [cité 14 janv 2022]. Report No.: 10.2903/j.efsa.2020.5953. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structures-of-delta-9-tetrahydrocannabinol-D-9-THC-and-the-precursors_fig1_338425078

38. Brenneisen R. Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. In: ElSohly MA, éditeur. Marijuana and the Cannabinoids [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2007 [cité 22 janv 2022]. p. 17-49. (Forensic Science And Medicine). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-59259-947-9_2

39. Sachs J, McGlade E, Yurgelun-Todd D. Safety and Toxicology of Cannabinoids. Neurotherapeutics. oct 2015;12(4):735-46.

40. Lu Y, Anderson HD. Cannabinoid signaling in health and disease. Can J Physiol Pharmacol. avr 2017;95(4):311-27.

41. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. médecine/sciences. 1 janv 2004;20(1):45-53.

42. Aquatias S, Institut national de la sant?? et de la recherche m??dicale. Cannabis: quels effets sur le comportement et la sant??? Paris: INSERM; 2001.

43. An Update on Current Cannabis Based Pharmaceutical in Pain Medicine.pdf.

44. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. Antioxidants. 25 déc 2019;9(1):21.

45. Cannabidoids medical implications.pdf.

46. Grotenhermen F. Les cannabinoïdes et le système endocannabinoïde. Med Cannabis Cannabinoids. 12 juin 2018;1(1):5-5.

47. Amin MR, Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis. In: Bukiya AN, éditeur. Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 27 janv 2022]. p. 151-65. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1162). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-21737-2_8

48. Zehra A, Burns J, Liu CK, Manza P, Wiers CE, Volkow ND, et al. Cannabis Addiction and the Brain: a Review. J Neuroimmune Pharmacol. 2018;13(4):438-52.

49. Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. Int J Mol Sci. 23 nov 2020;21(22):8870.

50. Crippa JA, Guimarães FS, Campos AC, Zuardi AW. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. Front Immunol [Internet]. 2018 [cité 28 janv 2022];9. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.02009

51. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. Biomolecules. 19 nov 2020;10(11):1575.

52. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. Pain. déc 2014;155(12):2461-70.

53. Fehrenbacher JC. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Prog Mol Biol Transl Sci. 2015;131:471-508.

54. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. Br J Anaesth. juill 2013;111(1):105-11.

55. Article 58 - LOI n° 2019-222 du 23 mars 2019 de programmation 2018-2022 et de réforme pour la justice (1) - Légifrance [Internet]. [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000038261788

56. Décret n° 2021-1093 du 18 août 2021 relatif à la procédure de l'amende forfaitaire délictuelle. 2021-1093 août 18, 2021.

57. Usages du cannabis en France : premiers résultats du Baromètre santé de Santé publique France 2020 [Internet]. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/usages-du-cannabis-en-france-premiers-resultats-du-barometre-sante-de-sante-publique-france-2020

58. Article R5132-86 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 19 févr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000027516352?dateVersi

on=19%2F02%2F2022&nomCode=&page=1&query=R.+5132-74&searchField=ALL&tab_selection=code&typeRecherche=date

59. Décret n° 2020-1230 du 7 octobre 2020 relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis. 2020-1230 oct 7, 2020.

60. Dossier thématique - Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentati - ANSM [Internet]. [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-lexperimentation-du-cannabis-medical

61. Clinical Trials register - Search for CBD [Internet]. [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=CBD&country=fr&status=ongoing

62. Décret n° 2022-194 du 17 février 2022 relatif au cannabis à usage médical. 2022-194 févr 17, 2022.

63. OFDT. Matinale OFDT – Cannabis : évolutions récentes et réponses publiques – 02/12/21 [Internet]. 2021 [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=dQKWmcaeTgM

64. Good P, Haywood A, Gogna G, Martin J, Yates P, Greer R, et al. Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD). BMC Palliat Care. 6 déc 2019;18(1):110.

65. 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.

66. Xu DH, Cullen BD, Tang M, Fang Y. The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. Curr Pharm Biotechnol. 2020;21(5):390-402.

67. Abrams DI, Couey P, Dixit N, Sagi V, Hagar W, Vichinsky E, et al. Effect of Inhaled Cannabis for Pain in Adults With Sickle Cell Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 1 juill 2020;3(7):e2010874.

68. 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.

69. 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 Lond Engl. août 2014;18(7):999-1012.

70. 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.

71. Russo M, Naro A, Leo A, Sessa E, D'Aleo G, Bramanti P, et al. Evaluating Sativex® in Neuropathic Pain Management: A Clinical and Neurophysiological Assessment in Multiple Sclerosis. Pain Med Malden Mass. juin 2016;17(6):1145-54.

72. 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.

73. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. J Pain Symptom Manage. août 2013;46(2):207-18.

74. Hoggart B, Ratcliffe S, Ehler E, Simpson KH, Hovorka J, Lejčko J, et al. A multicentre, open-label, follow-on study to assess the long-term maintenance of effect, tolerance and safety of THC/CBD oromucosal spray in the management of neuropathic pain. J Neurol. janv 2015;262(1):27-40.

75. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. J Pain Symptom Manage. janv 2014;47(1):166-73.

76. 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.

77. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. J Pain. févr 2013;14(2):136-48.

78. Weizman L, Dayan L, Brill S, Nahman-Averbuch H, Hendler T, Jacob G, et al. Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. Neurology. 2 oct 2018;91(14):e1285-94.

79. Schimrigk S, Marziniak M, Neubauer C, Kugler EM, Werner G, Abramov-Sommariva D. Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients. Eur Neurol. 2017;78(5-6):320-9.

80. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. J Pain. juill 2015;16(7):616-27.

81. Eibach L, Scheffel S, Cardebring M, Lettau M, Özgür Celik M, Morguet A, et al. Cannabidivarin for HIV-Associated Neuropathic Pain: A Randomized, Blinded, Controlled Clinical Trial. Clin Pharmacol Ther. avr 2021;109(4):1055-62.

82. Almog S, Aharon-Peretz J, Vulfsons S, Ogintz M, Abalia H, Lupo T, et al. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Eur J Pain Lond Engl. sept 2020;24(8):1505-16.

83. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. JAMA. 1 oct 2003;290(13):1757-62.

84. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 5 oct 2010;182(14):E694-701.

85. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. févr 2009;34(3):672-80.

86. Salim K, Schneider U, Burstein S, Hoy L, Karst M. Pain measurements and side effect profile of the novel cannabinoid ajulemic acid. Neuropharmacology. juin 2005;48(8):1164-71.

87. Rintala DH, Fiess RN, Tan G, Holmes SA, Bruel BM. Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study. Am J Phys Med Rehabil. oct 2010;89(10):840-8.

88. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. J Pain. juin 2008;9(6):506-21.

89. van Amerongen G, Kanhai K, Baakman AC, Heuberger J, Klaassen E, Beumer TL, et al. Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of Δ9-tetrahydrocannabinol in Patients WithProgressive Multiple Sclerosis. Clin Ther. sept 2018;40(9):1467-82.

90. Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, Liu C, Mehina E, et al. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain. oct 2012;153(10):2073-82.

91. Attal N, Brasseur L, Guirimand D, Clermond-Gnamien S, Atlami S, Bouhassira D. Are oral cannabinoids safe and effective in refractory neuropathic pain? Eur J Pain Lond Engl. avr 2004;8(2):173-7.

92. Turcotte D, Doupe M, Torabi M, Gomori A, Ethans K, Esfahani F, et al. Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial. Pain Med Malden Mass. janv 2015;16(1):149-59.

93. Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JNS, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. BMJ. 26 janv 2008;336(7637):199-201.

94. Eisenberg E, Ogintz M, Almog S. The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: a phase 1a study. J Pain Palliat Care Pharmacother. sept 2014;28(3):216-25.

95. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. BMJ. 31 juill 2004;329(7460):253.

96. Bestard JA, Toth CC. An open-label comparison of nabilone and gabapentin as adjuvant therapy or monotherapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy. Pain Pract Off J World Inst Pain. août 2011;11(4):353-68.

97. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. Neurology. 13 févr 2007;68(7):515-21.

98. Hurd YL, Spriggs S, Alishayev J, Winkel G, Gurgov K, Kudrich C, et al. Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. Am J Psychiatry. 1 nov 2019;176(11):911-22.

99. Meneses-Gaya C de, Crippa JA, Hallak JE, Miguel AQ, Laranjeira R, Bressan RA, et al. Cannabidiol for the treatment of crack-cocaine craving: an exploratory double-blind study. Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz 1999. oct 2021;43(5):467-76.

100. Capano A, Weaver R, Burkman E. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. Postgrad Med. janv 2020;132(1):56-61.

101. Morgan CJA, Freeman TP, Hindocha C, Schafer G, Gardner C, Curran HV. Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function. Transl Psychiatry. 5 sept 2018;8(1):181.

102. Freeman TP, Hindocha C, Baio G, Shaban NDC, Thomas EM, Astbury D, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. Lancet Psychiatry. oct 2020;7(10):865-74.

103. Trigo JM, Lagzdins D, Rehm J, Selby P, Gamaleddin I, Fischer B, et al. Effects of fixed or self-titrated dosages of Sativex on cannabis withdrawal and cravings. Drug Alcohol Depend. 1 avr 2016;161:298-306.

104. Lintzeris N, Mills L, Dunlop A, Copeland J, Mcgregor I, Bruno R, et al. Cannabis use in patients 3 months after ceasing nabiximols for the treatment of cannabis dependence: Results from a placebo-controlled randomised trial. Drug Alcohol Depend. 1 oct 2020;215:108220.

105. Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, Montebello M, Sadler C, et al. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. mars 2014;71(3):281-91.

106. Trigo JM, Soliman A, Quilty LC, Fischer B, Rehm J, Selby P, et al. Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence: A pilot randomized clinical trial. PloS One. 2018;13(1):e0190768.

107. Spinella TC, Stewart SH, Naugler J, Yakovenko I, Barrett SP. Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in healthy adults: a randomized crossover study. Psychopharmacology (Berl). juill 2021;238(7):1965-77.

108. Appiah-Kusi E, Petros N, Wilson R, Colizzi M, Bossong MG, Valmaggia L, et al. Effects of short-term cannabidiol treatment on response to social stress in subjects at clinical high risk of developing psychosis. Psychopharmacology (Berl). avr 2020;237(4):1121-30.

109. Hundal H, Lister R, Evans N, Antley A, Englund A, Murray RM, et al. The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group. J Psychopharmacol Oxf Engl. mars 2018;32(3):276-82.

110. Normalization of mediotemporal and prefrontal activity, and mediotemporal-striatal connectivity, may underlie antipsychotic effects of cannabidiol in psychosis - PubMed [Internet]. [cité 17 févr 2022]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31994476/

111. Bhattacharyya S, Wilson R, Appiah-Kusi E, O'Neill A, Brammer M, Perez J, et al. Effect of Cannabidiol on Medial Temporal, Midbrain, and Striatal Dysfunction in People at Clinical High Risk of Psychosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 1 nov 2018;75(11):1107-17.

112. Aran A, Harel M, Cassuto H, Polyansky L, Schnapp A, Wattad N, et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. Mol Autism. 3 févr 2021;12(1):6.

113. Pretzsch CM, Voinescu B, Mendez MA, Wichers R, Ajram L, Ivin G, et al. The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). J Psychopharmacol Oxf Engl. sept 2019;33(9):1141-8.

114. Efron D, Freeman JL, Cranswick N, Payne JM, Mulraney M, Prakash C, et al. A pilot randomised placebo-controlled trial of cannabidiol to reduce severe behavioural problems in children and adolescents with intellectual disability. Br J Clin Pharmacol. févr 2021;87(2):436-46.

115. Efron D, Taylor K, Payne JM, Freeman JL, Cranswick N, Mulraney M, et al. Does cannabidiol reduce severe behavioural problems in children with intellectual disability? Study protocol for a pilot single-site phase I/II randomised placebo controlled trial. BMJ Open. 8 mars 2020;10(3):e034362.

116. Libzon S, Schleider LB-L, Saban N, Levit L, Tamari Y, Linder I, et al. Medical Cannabis for Pediatric Moderate to Severe Complex Motor Disorders. J Child Neurol. août 2018;33(9):565-71.

117. Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Dotan I, Lansky EP, Sklerovsky Benjaminov F, Konikoff FM. Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. oct 2013;11(10):1276-1280.e1.

118. Wall MB, Pope R, Freeman TP, Kowalczyk OS, Demetriou L, Mokrysz C, et al. Dissociable effects of cannabis with and without cannabidiol on the human brain's resting-state functional connectivity. J Psychopharmacol Oxf Engl. juill 2019;33(7):822-30.

119. Couch DG, Cook H, Ortori C, Barrett D, Lund JN, O'Sullivan SE. Palmitoylethanolamide and Cannabidiol Prevent Inflammation-induced Hyperpermeability of the Human Gut In Vitro and In Vivo-A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Controlled Trial. Inflamm Bowel Dis. 4 mai 2019;25(6):1006-18.

120. Abdallah SJ, Smith BM, Ware MA, Moore M, Li PZ, Bourbeau J, et al. Effect of Vaporized Cannabis on Exertional Breathlessness and Exercise Endurance in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. Ann Am Thorac Soc. oct 2018;15(10):1146-58.

121. Hotz J, Fehlmann B, Papassotiropoulos A, de Quervain DJ, Schicktanz NS. Cannabidiol enhances verbal episodic memory in healthy young participants: A randomized clinical trial. J Psychiatr Res. nov 2021;143:327-33.

122. McCartney D, Benson MJ, Suraev AS, Irwin C, Arkell TR, Grunstein RR, et al. The effect of cannabidiol on simulated car driving performance: A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging clinical trial protocol. Hum Psychopharmacol. sept 2020;35(5):e2749.

123. Watkins PB, Church RJ, Li J, Knappertz V. Cannabidiol and Abnormal Liver Chemistries in Healthy Adults: Results of a Phase I Clinical Trial. Clin Pharmacol Ther. mai 2021;109(5):1224-31.

124. Hussain SA, Dlugos DJ, Cilio MR, Parikh N, Oh A, Sankar R. Synthetic pharmaceutical grade cannabidiol for treatment of refractory infantile spasms: A multicenter phase-2 study. Epilepsy Behav EB. janv 2020;102:106826.

125. López-Sendón Moreno JL, García Caldentey J, Trigo Cubillo P, Ruiz Romero C, García Ribas G, Alonso Arias MAA, et al. A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington's disease. J Neurol. juill 2016;263(7):1390-400.

126. Meuth SG, Henze T, Essner U, Trompke C, Vila Silván C. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial. Int J Neurosci. déc 2020;130(12):1199-205.

127. Carotenuto A, Iodice R, Petracca M, Inglese M, Cerillo I, Cocozza S, et al. Upper motor neuron evaluation in multiple sclerosis patients treated with Sativex®. Acta Neurol Scand. avr 2017;135(4):442-8.

128. Riva N, Mora G, Sorarù G, Lunetta C, Ferraro OE, Falzone Y, et al. Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol. févr 2019;18(2):155-64.

129. Yeshurun M, Shpilberg O, Herscovici C, Shargian L, Dreyer J, Peck A, et al. Cannabidiol for the Prevention of Graft-versus-Host-Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Results of a Phase II Study. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. oct 2015;21(10):1770-5.

130. Santoro M, Mirabella M, De Fino C, Bianco A, Lucchini M, Losavio F, et al. Sativex® effects on promoter methylation and on CNR1/CNR2 expression in

peripheral blood mononuclear cells of progressive multiple sclerosis patients. J Neurol Sci. 15 août 2017;379:298-303.

131. Serpell MG, Notcutt W, Collin C. Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. J Neurol. janv 2013;260(1):285-95.

132. Russo M, Dattola V, Logiudice AL, Ciurleo R, Sessa E, De Luca R, et al. The role of Sativex in robotic rehabilitation in individuals with multiple sclerosis: Rationale, study design, and methodology. Medicine (Baltimore). nov 2017;96(46):e8826.

133. Eichler M, Spinedi L, Unfer-Grauwiler S, Bodmer M, Surber C, Luedi M, et al. Heat exposure of Cannabis sativa extracts affects the pharmacokinetic and metabolic profile in healthy male subjects. Planta Med. mai 2012;78(7):686-91.

134. Jadoon KA, Ratcliffe SH, Barrett DA, Thomas EL, Stott C, Bell JD, et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol and Tetrahydrocannabivarin on Glycemic and Lipid Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Pilot Study. Diabetes Care. oct 2016;39(10):1777-86.

135. Grimison P, Mersiades A, Kirby A, Lintzeris N, Morton R, Haber P, et al. Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. nov 2020;31(11):1553-60.

136. Sainz-Cort A, Jimenez-Garrido D, Muñoz-Marron E, Viejo-Sobera R, Heeroma J, Bouso JC. Opposite Roles for Cannabidiol and δ-9-Tetrahydrocannabinol in Psychotomimetic Effects of Cannabis Extracts: A Naturalistic Controlled Study. J Clin Psychopharmacol. 1 oct 2021;41(5):561-70.

137. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. Lancet Neurol. mars 2016;15(3):270-8.

138. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. Neurology. 3 avr 2018;90(14):e1204-11.

139. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med. 25 mai 2017;376(21):2011-20.

140. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. N Engl J Med. 17 mai 2018;378(20):1888-97.

141. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 1 mars 2021;78(3):285-92.

142. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 17 mars 2018;391(10125):1085-96.

143. Wheless JW, Dlugos D, Miller I, Oh DA, Parikh N, Phillips S, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy. CNS Drugs. juin 2019;33(6):593-604.

144. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 1 mai 2020;77(5):613-21.

145. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. Epilepsia. févr 2019;60(2):294-302.

146. Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. Epilepsia. mars 2019;60(3):419-28.

147. Davis BH, Beasley TM, Amaral M, Szaflarski JP, Gaston T, Perry Grayson L, et al. Pharmacogenetic Predictors of Cannabidiol Response and Tolerability in Treatment-Resistant Epilepsy. Clin Pharmacol Ther. nov 2021;110(5):1368-80.

148. Ben-Menachem E, Gunning B, Arenas Cabrera CM, VanLandingham K, Crockett J, Critchley D, et al. A Phase II Randomized Trial to Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy. CNS Drugs. juin 2020;34(6):661-72.

149. Mellis C. Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. J Paediatr Child Health. janv 2018;54(1):101-2.

150. Morrison G, Crockett J, Blakey G, Sommerville K. A Phase 1, Open-Label, Pharmacokinetic Trial to Investigate Possible Drug-Drug Interactions Between Clobazam, Stiripentol, or Valproate and Cannabidiol in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. nov 2019;8(8):1009-31.

151. VanLandingham KE, Crockett J, Taylor L, Morrison G. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Investigate Potential Drug-Drug Interactions Between Cannabidiol and Clobazam. J Clin Pharmacol. oct 2020;60(10):1304-13.

152. Privitera M, Bhathal H, Wong M, Cross JH, Wirrell E, Marsh ED, et al. Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox-Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. Epilepsia. mai 2021;62(5):1130-40.

153. Scheffer IE, Hulihan J, Messenheimer J, Ali S, Keenan N, Griesser J, et al. Safety and Tolerability of Transdermal Cannabidiol Gel in Children With Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Nonrandomized Controlled Trial. JAMA Netw Open. 1 sept 2021;4(9):e2123930.

154. Gaston TE, Szaflarski M, Hansen B, Bebin EM, Szaflarski JP, UAB CBD Program. Quality of life in adults enrolled in an open-label study of cannabidiol (CBD) for treatment-resistant epilepsy. Epilepsy Behav EB. juin 2019;95:10-7.

155. Reithmeier D, Tang-Wai R, Seifert B, Lyon AW, Alcorn J, Acton B, et al. The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy

(CARE-E) study: a phase 1 dosage escalation study. BMC Pediatr. 7 juill 2018;18(1):221.

156. Thompson MD, Martin RC, Grayson LP, Ampah SB, Cutter G, Szaflarski JP, et al. Cognitive function and adaptive skills after a one-year trial of cannabidiol (CBD) in a pediatric sample with treatment-resistant epilepsy. Epilepsy Behav EB. oct 2020;111:107299.

157. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Ampah SB, Liu Y, Grayson LP, et al. Drug-drug interactions with cannabidiol (CBD) appear to have no effect on treatment response in an open-label Expanded Access Program. Epilepsy Behav EB. sept 2019;98(Pt A):201-6.

158. Szaflarski JP, Bebin EM, Cutter G, DeWolfe J, Dure LS, Gaston TE, et al. Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. Epilepsy Behav EB. oct 2018;87:131-6.

159. Poisson K, Wong M, Lee C, Cilio MR. Response to cannabidiol in epilepsy of infancy with migrating focal seizures associated with KCNT1 mutations: An open-label, prospective, interventional study. Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc. mars 2020;25:77-81.

160. Szaflarski M, Hansen B, Bebin EM, Szaflarski JP. Social correlates of health status, quality of life, and mood states in patients treated with cannabidiol for epilepsy. Epilepsy Behav EB. mai 2017;70(Pt B):364-9.

161. Patrician A, Versic-Bratincevic M, Mijacika T, Banic I, Marendic M, Sutlović D, et al. Examination of a New Delivery Approach for Oral Cannabidiol in Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pharmacokinetics Study. Adv Ther. nov 2019;36(11):3196-210.

162. Atsmon J, Heffetz D, Deutsch L, Deutsch F, Sacks H. Single-Dose Pharmacokinetics of Oral Cannabidiol Following Administration of PTL101: A New Formulation Based on Gelatin Matrix Pellets Technology. Clin Pharmacol Drug Dev. sept 2018;7(7):751-8.

163. Mitelpunkt A, Kramer U, Hausman Kedem M, Zilbershot Fink E, Orbach R, Chernuha V, et al. The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study. Epilepsy Behav EB. sept 2019;98(Pt A):233-7.

164. Montero-Escribano P, Vila Silván C. Application device for THC:CBD oromucosal spray in the management of resistant spasticity: pre-production testing. Expert Rev Med Devices. sept 2019;16(9):835-40.

165. Knaub K, Sartorius T, Dharsono T, Wacker R, Wilhelm M, Schön C. A Novel Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) Based on VESIsorb® Formulation Technology Improving the Oral Bioavailability of Cannabidiol in Healthy Subjects. Mol Basel Switz. 16 août 2019;24(16):E2967.

166. de Faria SM, de Morais Fabrício D, Tumas V, Castro PC, Ponti MA, Hallak JE, et al. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. J Psychopharmacol Oxf Engl. févr 2020;34(2):189-96.

167. Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. J Psychopharmacol Oxf Engl. nov 2014;28(11):1088-98.

168. Izgelov D, Davidson E, Barasch D, Regev A, Domb AJ, Hoffman A. Pharmacokinetic investigation of synthetic cannabidiol oral formulations in healthy volunteers. Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV. sept 2020;154:108-15.

169. Manini AF, Yiannoulos G, Bergamaschi MM, Hernandez S, Olmedo R, Barnes AJ, et al. Safety and pharmacokinetics of oral cannabidiol when administered concomitantly with intravenous fentanyl in humans. J Addict Med. juin 2015;9(3):204-10.

170. Crockett J, Critchley D, Tayo B, Berwaerts J, Morrison G. A phase 1, randomized, pharmacokinetic trial of the effect of different meal compositions, whole milk, and alcohol on cannabidiol exposure and safety in healthy subjects. Epilepsia. févr 2020;61(2):267-77.

171. Perkins D, Butler J, Ong K, Nguyen T-H, Cox S, Francis B, et al. A Phase 1, Randomised, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Cannabidiol in Fed Healthy Volunteers. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. oct 2020;45(5):575-86.

172. Birnbaum AK, Karanam A, Marino SE, Barkley CM, Remmel RP, Roslawski M, et al. Food effect on pharmacokinetics of cannabidiol oral capsules in adult patients with refractory epilepsy. Epilepsia. août 2019;60(8):1586-92.

173. Hobbs JM, Vazquez AR, Remijan ND, Trotter RE, McMillan TV, Freedman KE, et al. Evaluation of pharmacokinetics and acute anti-inflammatory potential of two oral cannabidiol preparations in healthy adults. Phytother Res PTR. juill 2020;34(7):1696-703.

174. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. Psychopharmacology (Berl). juill 2018;235(7):1923-32.

175. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Am J Psychiatry. 1 mars 2018;175(3):225-31.

176. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. Transl Psychiatry. 20 mars 2012;2:e94.

177. Hindocha C, Freeman TP, Schafer G, Gardener C, Das RK, Morgan CJA, et al. Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. mars 2015;25(3):325-34.

178. Schoedel KA, Szeto I, Setnik B, Sellers EM, Levy-Cooperman N, Mills C, et al. Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. Epilepsy Behav EB. nov 2018;88:162-71.

179. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, Chez M, Flamini R, Marsh ED, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. Epilepsy Res. août 2019;154:13-20.

180. Babalonis S, Haney M, Malcolm RJ, Lofwall MR, Votaw VR, Sparenborg S, et al. Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. Drug Alcohol Depend. 1 mars 2017;172:9-13.

181. Taylor L, Crockett J, Tayo B, Checketts D, Sommerville K. Abrupt withdrawal of cannabidiol (CBD): A randomized trial. Epilepsy Behav EB. mars 2020;104(Pt A):106938.

Questionnaire DN4

Un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	☐	☐
2. Sensation de froid douloureux	☐	☐
3. Décharges électriques	☐	☐

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	☐	☐
5. Picotements	☐	☐
6. Engourdissements	☐	☐
7. Démangeaisons	☐	☐

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	☐	☐
9. Hypoesthésie à la piqûre	☐	☐

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	☐	☐

OUI = 1 point **NON = 0 point** **Score du Patient : /10**

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D et al. Pain 2004 ; 108 (3) : 248-57

Echelle téléchargée sur le site www.sfetd-douleur.org

SFETD

Annexe 2 Questionnaire concis sur la douleur (2 pages)

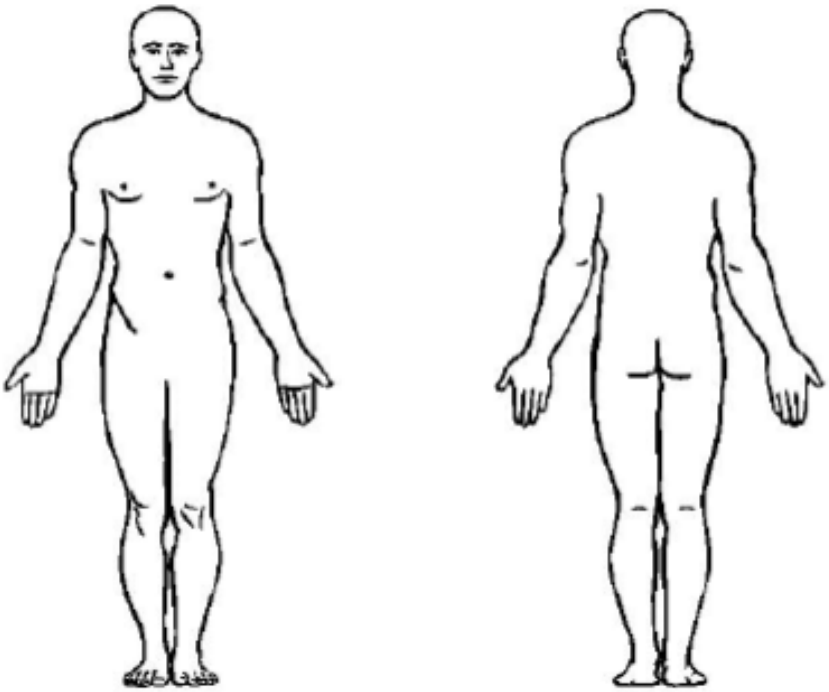
Questionnaire concis sur la douleur

Adapté du *Brief Pain Inventory* © 1991 Charles S. Cleland / Pain Research Group

Nom complet : _____ Date de naissance : _____

Date : _____

1. Indiquez sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez un « **X** » sur le dessin à l'endroit où vous ressentez la douleur **la plus intense**.



2. Entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur **la plus intense** que vous ayez ressentie pendant les dernières 24 heures.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur										Pire douleur possible

3. Entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur **la plus faible** que vous ayez ressentie pendant les dernières 24 heures.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur										Pire douleur possible

4. Entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur **en général**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur										Pire douleur possible

5. Entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur **en ce moment**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur										Pire douleur possible

6. Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur?

7. Pendant les dernières 24 heures, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-ils apporté? Entourez d'un cercle le pourcentage d'**amélioration** obtenue.										
0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Aucune amélioration										Amélioration complète

8. Entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux comment, pendant les dernières 24 heures, la douleur a gêné votre :										
A. **Activité générale**										
0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Ne gêne pas										Gêne complètement
B. **Humeur**										
0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Ne gêne pas										Gêne complètement
C. **Capacité à marcher**										
0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Ne gêne pas										Gêne complètement
D. **Travail habituel** (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)										
0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Ne gêne pas										Gêne complètement
E. **Relation avec les autres**										
0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Ne gêne pas										Gêne complètement
F. **Sommeil**										
0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Ne gêne pas										Gêne complètement
G. **Goût de vivre**										
0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Ne gêne pas										Gêne complètement

NPSI

Neuropathic Pain Symptom Inventory

Q1/ Votre douleur est-elle comme une brûlure ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q2/ Votre douleur est-elle comme un étau ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q3/ est-elle comme une compression ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q4/ **Au cours des dernières 24 heures**, vos douleurs spontanées ont été présentes :

En permanence/jour	☐	Entre 8 et 12 heures/jour	☐
Entre 4 et 7 heures/jour	☐	Entre 1 et 3 heures/jour	☐
Moins de 1heure/jour	☐		

Q5/ Avez-vous des crises douloureuses comme des décharges électriques ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q6/ Avez-vous des crises douloureuses comme des coups de couteau ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q7/ **Au cours des dernières 24 heures**, combien de crises douloureuses avez-vous présenté ?

Plus de 20	☐	Entre 11 et 20	☐
Entre 6 et 10	☐	Entre 1 et 5	☐
Pas de crise douloureuse	☐		

Q8/ Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement sur la zone douloureuse ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q9/ Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q10/ Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le contact avec un objet froid sur la zone douloureuse ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q11/ Avez-vous des picotements ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q12/ Avez-vous des fourmillements ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Echelle téléchargée sur le site www.sfetd-douleur.org

SFETD

Annexe 4 Tableau de références pour les essais cliniques concernant les cannabinoïdes dans la douleur neuropathique (2 pages)

Référence	Titre	Premier auteur	Année de publication
(64)	Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD)	Phillip Good	2019
(65)	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	Aron H Lichtman	2018
(66)	The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities	Dixon H Xu	2020
(67)	Effect of Inhaled Cannabis for Pain in Adults With Sickle Cell Disease: A Randomized Clinical Trial	Donald I Abrams	2020
(68)	Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial	Russell K Portenoy	2012
(69)	A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment	M Serpell	2014
(70)	Chronic Pain Treatment With Cannabidiol in Kidney Transplant Patients in Uruguay	L Cuñetti	2018
(71)	Evaluating Sativex® in Neuropathic Pain Management: A Clinical and Neurophysiological Assessment in Multiple Sclerosis	Margherita Russo	2016
(72)	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	R M Langford	2013
(73)	An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics	Jeremy R Johnson	2013
(74)	A multicentre, open-label, follow-on study to assess the long-term maintenance of effect, tolerance and safety of THC/CBD oromucosal spray in the management of neuropathic pain	B Hoggart	2015
(75)	A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain	Mary E Lynch	2014
(76)	An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia	Tine van de Donk	2019
(77)	Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain	Barth Wilsey	2013
(78)	Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity	Libat Weizman	2018
(79)	Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients	Sebastian Schimrigk	2017
(80)	Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy	Mark S Wallace	2015

Référence	Titre	Premier auteur	Année de publication
(81)	Cannabidivarin for HIV-Associated Neuropathic Pain: A Randomized, Blinded, Controlled Clinical Trial	Luca Eibach	2021
(82)	The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial	Shlomo Almog	2020
(83)	Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial	Matthias Karst	2003
(84)	Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial	Mark A Ware	2010
(85)	Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial	Ronald J Ellis	2008
(86)	Pain measurements and side effect profile of the novel cannabinoid ajulemic acid	Kahlid Salim	2005
(87)	Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study	Diana H Rintala	2010
(88)	A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain	Barth Wilsey	2008
(89)	Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of Δ9-tetrahydrocannabinol in Patients WithProgressive Multiple Sclerosis	Guido van Amerongen	2018
(90)	An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain	Cory Toth	2012
(91)	Are oral cannabinoids safe and effective in refractory neuropathic pain?	N Attal	2004
(92)	Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial	Dana Turcotte	2015
(93)	Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study	B Frank	2008
(94)	The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: a phase 1a study	Elon Eisenberg	2014
(95)	Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial	Kristina B Svendsen	2004
(96)	An open-label comparison of nabilone and gabapentin as adjuvant therapy or monotherapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy	Jennifer A Bestard	2010
(97)	Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial	D I Abrams	2007

Annexe 5 Tableau de références pour les essais cliniques concernant l'utilisation du CBD en thérapeutique (8 pages)

Référence	Titre	Premier auteur	Année de publication
(98)	Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial	Yasmin L Hurd	2019
(99)	Cannabidiol for the treatment of crack-cocaine craving: an exploratory double-blind study	Carolina de Meneses-Gaya	2021
(100)	Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study	Alex Capano	2019
(101)	Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function	Celia J A Morgan	2018
(102)	Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial	Tom P Freeman	2020
(103)	Effects of fixed or self-titrated dosages of Sativex on cannabis withdrawal and cravings	Jose M Trigo	2016
(104)	Cannabis use in patients 3 months after ceasing nabiximols for the treatment of cannabis dependence: Results from a placebo-controlled randomised trial	Nicholas Lintzeris	2020
(105)	Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial	David J Allsop	2014
(106)	Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence: A pilot randomized clinical trial	Jose M Trigo	2018
(107)	Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in healthy adults: a randomized crossover study	Toni C Spinella	2021

Référence	Titre	Premier auteur	Année de publication
(108)	Effects of short-term cannabidiol treatment on response to social stress in subjects at clinical high risk of developing psychosis	E Appiah-Kusi	2020
(109)	The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group	Harneet Hundal	2018
(110)	Normalization of mediotemporal and prefrontal activity, and mediotemporal-striatal connectivity, may underlie antipsychotic effects of cannabidiol in psychosis	Aisling O'Neill	2020
(111)	Effect of Cannabidiol on Medial Temporal, Midbrain, and Striatal Dysfunction in People at Clinical High Risk of Psychosis: A Randomized Clinical Trial	Sagnik Bhattacharyya	2018
(112)	Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial	Adi Aran	2021
(113)	The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD)	Charlotte M Pretzsch	2019
(114)	A pilot randomised placebo-controlled trial of cannabidiol to reduce severe behavioural problems in children and adolescents with intellectual disability	Daryl Efron	2021
(115)	Does cannabidiol reduce severe behavioural problems in children with intellectual disability? Study protocol for a pilot single-site phase I/II randomised placebo controlled trial	Daryl Efron	2020
(116)	Medical Cannabis for Pediatric Moderate to Severe Complex Motor Disorders	Stephanie Libzon	2018
(117)	Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study	Timna Naftali	2013
(118)	Dissociable effects of cannabis with and without cannabidiol on the human brain's resting-state functional connectivity	Matthew B Wall	2019

Référence	Titre	Premier auteur	Année de publication
(119)	Palmitoylethanolamide and Cannabidiol Prevent Inflammation-induced Hyperpermeability of the Human Gut In Vitro and In Vivo-A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Controlled Trial	Daniel G Couch	2019
(120)	Effect of Vaporized Cannabis on Exertional Breathlessness and Exercise Endurance in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial	Sara J Abdallah	2018
(121)	Cannabidiol enhances verbal episodic memory in healthy young participants: A randomized clinical trial	Janine Hotz	2021
(122)	The effect of cannabidiol on simulated car driving performance: A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging clinical trial protocol	Danielle McCartney	2020
(123)	Cannabidiol and Abnormal Liver Chemistries in Healthy Adults: Results of a Phase I Clinical Trial	Paul B Watkins	2021
(124)	Synthetic pharmaceutical grade cannabidiol for treatment of refractory infantile spasms: A multicenter phase-2 study	Shaun A Hussain	2020
(125)	A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington's disease	Jose Luis López-Sendón Moreno	2016
(126)	Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial	Sven G Meuth	2020
(127)	Upper motor neuron evaluation in multiple sclerosis patients treated with Sativex ®	A Carotenuto	2017
(128)	Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial	Nilo Riva	2019

Référence	Titre	Premier auteur	Année de publication
(129)	Cannabidiol for the Prevention of Graft-versus-Host-Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Results of a Phase II Study	Moshe Yeshurun	2015
(130)	Sativex® effects on promoter methylation and on CNR1/CNR2 expression in peripheral blood mononuclear cells of progressive multiple sclerosis patients	Massimo Santoro	2017
(131)	Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis	Michael G Serpell	2013
(132)	The role of Sativex in robotic rehabilitation in individuals with multiple sclerosis: Rationale, study design, and methodology	Margherita Russo	2017
(133)	Heat exposure of Cannabis sativa extracts affects the pharmacokinetic and metabolic profile in healthy male subjects	Martin Eichler	2012
(134)	Efficacy and Safety of Cannabidiol and Tetrahydrocannabivarin on Glycemic and Lipid Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Pilot Study	Khalid A Jadoon	2016
(135)	Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial	P Grimison	2020
(136)	Opposite Roles for Cannabidiol and δ-9-Tetrahydrocannabinol in Psychotomimetic Effects of Cannabis Extracts: A Naturalistic Controlled Study	Alberto Sainz-Cort	2021
(64)	Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD)	Phillip Good	2019

Référence	Titre	Premier auteur	Année de publication
(65)	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	Aron H Lichtman	2018
(66)	The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities	Dixon H Xu	2020
(67)	Effect of Inhaled Cannabis for Pain in Adults With Sickle Cell Disease: A Randomized Clinical Trial	Donald I Abrams	2020
(68)	Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial	Russell K Portenoy	2012
(69)	A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment	M Serpell	2014
(70)	Chronic Pain Treatment With Cannabidiol in Kidney Transplant Patients in Uruguay	L Cuñetti	2018
(71)	Evaluating Sativex® in Neuropathic Pain Management: A Clinical and Neurophysiological Assessment in Multiple Sclerosis	Margherita Russo	2016
(72)	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	R M Langford	2013
(73)	An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics	Jeremy R Johnson	2013

Référence	Titre	Premier auteur	Année de publication
(74)	A multicentre, open-label, follow-on study to assess the long-term maintenance of effect, tolerance and safety of THC/CBD oromucosal spray in the management of neuropathic pain	B Hoggart	2015
(75)	A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain	Mary E Lynch	2014
(76)	An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia	Tine van de Donk	2019
(137)	Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial	Orrin Devinsky	2016
(138)	Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome	Orrin Devinsky	2018
(139)	Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome	Orrin Devinsky	2017
(140)	Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome	Orrin Devinsky	2018
(141)	Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial	Elizabeth A Thiele	2021
(142)	Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial	Elizabeth A Thiele	2018
(143)	Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy	James W Wheless	2019
(144)	Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial	Ian Miller	2020

Référence	Titre	Premier auteur	Année de publication
(145)	Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial	Orrin Devinsky	2018
(146)	Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study	Elizabeth A Thiele	2019
(147)	Pharmacogenetic Predictors of Cannabidiol Response and Tolerability in Treatment-Resistant Epilepsy	Brittney H Davis	2021
(148)	A Phase II Randomized Trial to Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy	Elinor Ben-Menachem	2020
(149)	Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome	Craig Mellis	2018
(150)	A Phase 1, Open-Label, Pharmacokinetic Trial to Investigate Possible Drug-Drug Interactions Between Clobazam, Stiripentol, or Valproate and Cannabidiol in Healthy Subjects	Gilmour Morrison	2019
(151)	A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Investigate Potential Drug-Drug Interactions Between Cannabidiol and Clobazam	Kevan E VanLandingham	2020
(152)	Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox-Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials	Michael Privitera	2021
(153)	Safety and Tolerability of Transdermal Cannabidiol Gel in Children With Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Nonrandomized Controlled Trial	Ingrid E Scheffer	2021
(154)	Quality of life in adults enrolled in an open-label study of cannabidiol (CBD) for treatment-resistant epilepsy	Tyler E Gaston	2019
(155)	The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: a phase 1 dosage escalation study	Darren Reithmeier	2018

Référence	Titre	Premier auteur	Année de publication
(156)	Cognitive function and adaptive skills after a one-year trial of cannabidiol (CBD) in a pediatric sample with treatment-resistant epilepsy	Matthew D Thompson	2020
(157)	Drug-drug interactions with cannabidiol (CBD) appear to have no effect on treatment response in an open-label Expanded Access Program	Tyler E Gaston	2019
(158)	Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study	Jerzy P Szaflarski	2018
(159)	Response to cannabidiol in epilepsy of infancy with migrating focal seizures associated with KCNT1 mutations: An open-label, prospective, interventional study	Kelsey Poisson	2020
(160)	Social correlates of health status, quality of life, and mood states in patients treated with cannabidiol for epilepsy	Magdalena Szaflarski	2017
(161)	Examination of a New Delivery Approach for Oral Cannabidiol in Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pharmacokinetics Study	Alexander Patrician	2019
(162)	Single-Dose Pharmacokinetics of Oral Cannabidiol Following Administration of PTL101: A New Formulation Based on Gelatin Matrix Pellets Technology	Jacob Atsmon	2018
(163)	The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study	Alexis Mitelpunkt	2019
(164)	Application device for THC:CBD oromucosal spray in the management of resistant spasticity: pre-production testing	Paloma Montero-Escribano	2019
(165)	A Novel Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) Based on VESIsorb ® Formulation Technology Improving the Oral Bioavailability of Cannabidiol in Healthy Subjects	Katharina Knaub	2019

Référence	Titre	Premier auteur	Année de publication
(166)	Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease	Stephanie Martins de Faria	2020
(167)	Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial	Marcos Hortes N Chagas	2014
(168)	Pharmacokinetic investigation of synthetic cannabidiol oral formulations in healthy volunteers	Dvora Izgelov	2020
(169)	Safety and pharmacokinetics of oral cannabidiol when administered concomitantly with intravenous fentanyl in humans	Alex F Manini	2015
(170)	A phase 1, randomized, pharmacokinetic trial of the effect of different meal compositions, whole milk, and alcohol on cannabidiol exposure and safety in healthy subjects	Julie Crockett	2020
(171)	A Phase 1, Randomised, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Cannabidiol in Fed Healthy Volunteers	Daniel Perkins	2020
(172)	Food effect on pharmacokinetics of cannabidiol oral capsules in adult patients with refractory epilepsy	Angela K Birnbaum	2019
(173)	Evaluation of pharmacokinetics and acute anti-inflammatory potential of two oral cannabidiol preparations in healthy adults	Jack M Hobbs	2020
(174)	The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial	Douglas L Boggs	2018
(175)	Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial	Philip McGuire	2018
(176)	Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia	F M Lewek	2012

Référence	Titre	Premier auteur	Année de publication
(177)	Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users	Chandni Hindocha	2015
(178)	Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial	Kerri A Schoedel	2018
(179)	Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results	Linda C Laux	2019
(180)	Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers	Shanna Babalonis	2017
(181)	Abrupt withdrawal of cannabidiol (CBD): A randomized trial	Lesley Taylor	2020

RESUME en français :

En 2010, il a été estimé qu'environ 7% de la population française souffrait de douleurs neuropathiques. Les douleurs neuropathiques sont une source très importante de gène et de dégradation de la qualité de vie pour les patients atteints. Elles sont en effet souvent accompagnées de symptômes parfois non douloureux mais tout aussi handicapants. Malheureusement, ces douleurs neuropathiques ne répondent pas ou très peu aux antalgiques des paliers de l'OMS. Les douleurs neuropathiques ont en effet une origine assez différente des autres douleurs et sont causées par une altération de la transmission du signal douloureux. Ainsi, des traitements indiqués dans certaines pathologies neurologiques se sont révélés efficaces et sont donc utilisés. Néanmoins, ils sont d'une efficacité variable et présentent parfois de forts effets indésirables. L'arrivée de Sativex® a permis le développement de l'utilisation du cannabis dans le traitement des douleurs. La question de son efficacité se pose donc pour les douleurs neuropathiques. Malheureusement, les effets indésirables liés aux propriétés psychoactives du THC sont souvent un frein à son utilisation. Cet « échec » du THC a permis la mise en lumière d'une autre molécule cannabinoïde qui ne possède pas les effets psychiques du THC. L'expérimentation des effets du CBD en utilisation seule se développe ces dernières années et présente quelques succès, notamment pour le traitement de certaines formes d'épilepsie. Cependant, le flou juridique autour du CBD ainsi que son amalgame fréquent avec le THC ont été la cause de freins importants pour la recherche. Néanmoins, du fait d'un intérêt croissant du grand publique pour le CBD et au développement des boutiques le vendant, de récentes évolutions juridiques devraient faciliter l'utilisation de ce dernier dans la recherche dans les années à venir.

DISCIPLINE

Pharmacie

MOTS-CLES

Douleurs neuropathiques, cannabinoïdes, THC, CBD, système endocannabinoïde

U.F.R des sciences pharmaceutiques de Bordeaux,

146 rue Léo Saignat

Case 9 - Bâtiment Pharmacie 1ère tranche rez-de-chaussée

33076 BORDEAUX cedex