



HAL
open science

Place du cannabidiol dans la prise en charge du syndrome douloureux chronique non cancéreux

Ludovic Ravelle-Chapuis

► **To cite this version:**

Ludovic Ravelle-Chapuis. Place du cannabidiol dans la prise en charge du syndrome douloureux chronique non cancéreux. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04213427

HAL Id: dumas-04213427

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04213427>

Submitted on 21 Sep 2023

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2023

**PLACE DU CANNABIDIOL DANS LA PRISE EN CHARGE DU
SYNDROME DOULOUREUX CHRONIQUE NON CANCÉREUX**

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
SPÉCIALITÉ : OFFICINE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Le 18/09/2023

Par M. Ludovic RAVELLE-CHAPUIS

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Benoît ALLENET (tuteur universitaire)

Membres :

Mme le Dr Roseline MAZET (directrice de thèse)

Mme le Dr Céline DUMAS

Mme le Dr Marion MONNET

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2023 / 2024

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCÈNE	LRB -INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	BENOÎT	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
PR	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
ATER	DETRAIT	MAXIMIN		
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
CDD	DURVILLE	SABINE		
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Émérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIE	MATTHIAS	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Émérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
AHU	IHL	CORDELIA		
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
MAST	LOGEROT	SOPHIE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
MCU-PH	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
ATER	PEYRONNEL	CÉLIAN		
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Il est aisé et naturel d'agir pour soi, pour ses études, pour sa carrière. Ce qui est remarquable c'est d'agir pour les autres, pour leurs études, pour leur carrière. En ce sens, je tiens à féliciter et à remercier toutes les personnes qui ont participé, de près ou de loin, à mon parcours.

A mon président de jury et tuteur de thèse,

Monsieur Benoit ALLENET

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Merci de m'avoir fait confiance pour travailler à tes côtés, de m'avoir motivé à reprendre et à finir cette thèse ainsi que de ton implication en tant que président de mon jury et tuteur universitaire. Plus que cela, merci d'avoir construit avec d'autres et de m'avoir inculqué une nouvelle vision du pharmacien et par la même occasion de m'avoir donné l'enthousiasme de réaliser ce métier.

A ma directrice de thèse et membre du jury,

Madame Roseline MAZET

Pharmacien Hospitalier

Merci de m'avoir proposé le sujet de ce travail, de m'avoir accompagné tout du long, d'avoir fait tout votre possible pour permettre la soutenance de ma thèse dans un délai limité, de vos relectures de dernière minute, y compris durant vos congés.

A ma titulaire et membre du jury,

Madame Marion MONNET

Docteur en Pharmacie

Merci d'avoir, il y a 7 ans, accepté de m'accompagner dans mes études de pharmacie en m'accueillant pour chacun de mes stages, en me formant au métier tout en m'accordant assez de confiance et de liberté pour que je puisse développer ma propre façon d'exercer, ainsi qu'en acceptant de faire partie de mon jury afin de clôturer ce long parcours.

Au membre de mon jury,

Madame Céline DUMAS,

Docteur en Pharmacie

Je suis honoré de vous compter parmi les membres de mon jury pour évaluer mon travail et me faire part de vos pertinentes remarques. Je vous remercie sincèrement.

A mes formateurs,

L'équipe de la pharmacie des Cèdres et les enseignants de l'UFR de pharmacie de Grenoble,

Merci du temps investi à ma formation.

A mes proches,

A ma maman,

Je ne pourrais jamais te rendre tout le temps et toute l'énergie que tu as investie et que tu continues à investir en moi mais reçois néanmoins toute ma reconnaissance et tout mon amour. Si j'ai pu consacrer mon temps et mon attention à mes études c'est aussi car tu étais là pour le permettre. Je tiens à ce que tout le travail que tu fais au quotidien obtienne sa reconnaissance.

A ma famille,

Merci à ma famille d'avoir toujours été présent et d'avoir façonné en grande partie la personne que je suis aujourd'hui. Merci à mon beau-père, Bernard, de toujours avoir répondu présent pour me donner un coup de main quand j'en avais besoin.

A ma belle-famille,

Chez qui j'ai passé beaucoup de temps ces derniers mois et chez qui j'ai rédigé une bonne partie de cette thèse. Merci pour votre accueil qui a toujours été chaleureux et généreux.

A Justine,

Depuis le temps que tu m'accompagnes, tu as représenté beaucoup pour moi. Tu es mon bras droit qui m'aide quotidiennement à penser et qui m'a aidé autant que possible à la rédaction de ma thèse. Tu as été ma jambe droite qui, lorsque j'ai perdu la mienne, m'a permis de continuer d'avancer. Tu as été et tu es toujours une source immense de joie, d'amour et de motivation. Merci à toi Justine.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	10
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES ABREVIATIONS	12
GLOSSAIRE	14
INTRODUCTION.....	17
1 LE SYNDROME DOULOUREUX CHRONIQUE NON CANCEREUX (SDCNC)	18
1.1 LA NOCICEPTION	18
1.1.1 Définition de la nociception.....	18
1.1.2 Système nociceptif.....	18
1.1.3 Physiologie du système endocannabinoïde (eCB).....	29
1.2 LA DOULEUR	33
1.2.1 Définition de la douleur	33
1.2.2 Douleurs aiguës et douleurs chroniques.....	34
1.2.3 Les différents types de douleurs et leur risque de chronicisation.....	35
1.3 LA PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT PRESENTANT UN SDCNC	36
1.3.1 Le diagnostic	37
1.3.2 Evaluation du SDCNC	37
1.3.3 Les objectifs de la prise en charge	39
1.3.4 Structures de soin impliquées dans la prise en charge des patients présentant un SDCNC	40
1.3.5 Les outils de la prise en charge.....	41
2 CANNABIS ET CANNABIDIOL (CBD)	52
2.1 LE CANNABIS.....	52
2.1.1 Dénomination du Cannabis.....	52
2.1.2 Description physique de la plante	53
2.2 LES PHYTOCANNABINOÏDES	56
2.3 CANNABIDIOL (CBD).....	58
2.3.1 Données physicochimiques.....	58
2.3.2 Obtention du cannabidiol.....	59
2.4 LEGISLATION DU CANNABIS ET DU CBD	60
2.4.1 Evolution de la législation.....	60
2.4.2 Statut du CBD et des produits qui en contiennent.....	64
2.4.3 Législation sur la publicité des produits contenant du CBD.....	66
2.5 PRODUITS CONTENANT DU CBD ET PRESENTS SUR LE MARCHE FRANÇAIS	67

2.5.1	<i>Produits thérapeutiques contenant du CBD</i>	67
2.5.2	<i>Produits non thérapeutiques contenant du CBD</i>	68
2.6	MARCHE DU CBD	75
2.6.1	<i>Analyse de la demande</i>	75
2.6.2	<i>Analyse de l'offre</i>	78
2.6.3	<i>Discussion</i>	80
2.6.4	<i>Forces et limites</i>	82
3	PLACE DU CBD DANS LA PRISE EN CHARGE DU SDCNC	83
3.1	PHARMACODYNAMIE DU CBD	83
3.1.1	<i>Mécanisme d'action</i>	83
3.1.2	<i>Données d'efficacité</i>	84
3.2	TOLERANCE.....	87
3.3	MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE.....	88
3.4	PHARMACOCINETIQUE DE LA VOIE ORALE.....	89
3.5	INTERACTIONS.....	89
3.6	CONTRE-INDICATIONS, PRECAUTIONS D'EMPLOI.....	90
3.7	POPULATIONS PARTICULIERES.....	90
3.8	CONDUITE ET PRISE DE CBD	91
3.9	RECOMMANDATIONS D'UTILISATION DU CBD DANS LA PRISE EN CHARGE DU SDCNC	92
	CONCLUSION	94
	ANNEXES	97
	LISTE DES ANNEXES.....	97
	BIBLIOGRAPHIE	121

TABLE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : RECEPTEURS TRPV1, ADAPTEE DE (12)	20
FIGURE 2 : RESUME DES INTERACTIONS ENTRE MEDIATEURS INFLAMMATOIRES ET LES NOCICEPTEURS, ADAPTEE DE (12)	22
FIGURE 3 : COMMUNICATIONS SYNAPTIQUES ENTRE AFFERENCES PRIMAIRES ET NEURONES SPINAUX, ADAPTEE DE (12)	24
FIGURE 4 : FONCTIONNEMENT DES NEURONES WDR, ADAPTEE DE (12)	25
FIGURE 5 : INTEGRATION SUPRASPINALE DES INFORMATIONS NOCICEPTIVES.....	27
FIGURE 6 : REPRESENTATION DE LA GATE CONTROL THEORY OF PAIN DE MELZACK ET WALL.....	28
FIGURE 7 : LES eCBs EN TANT QUE MESSAGERS RETROGRADES, ADAPTEE DE (29).....	31
FIGURE 8 : ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE	38
FIGURE 9 : TAXONOMIE CANNABIS SATIVA L., 1753.....	52
FIGURE 10 : CANNABIS SATIVA L., 1753	54
FIGURE 11 : METABOLISME DES PHYTOCANNABINOÏDES AU SEIN DE CANNABIS SATIVA	57
FIGURE 12 : FORMULE DEVELOPPEE DU CANNABIDIOL	58
FIGURE 13 : PROCEDURE D'EXTRACTION DU CBD.....	59
FIGURE 14 : KROOST BALLS ET MIEL AU CBD KEAT'S CANE DISTRIBUTION	69
FIGURE 15 : KEAT'S DRINK MANGUE/ANANAS CANE DISTRIBUTION	70
FIGURE 16 : GELULES DE CBD HIPPOCRATE LABORATOIRE SUR LAFERMEDUCBD.FR.....	71
FIGURE 17 : GELULES D'HUILE DE CBD FULL SPECTRUM DE CBD.FR	71
FIGURE 18 : GRANULES DE CBD EVIELAB SUR CBDEAU.FR.....	72
FIGURE 19 : HUILES DE CBD GRANIONS EA-PHARMA	72
FIGURE 20 : LUBRIFIANT INTIME "L'HUILE LIBERTINE" DE HO KARAN SUR CBD.FR	73
FIGURE 21 : BOOSTER "FULL SPECTRUM" NATURE&CBD SUR LEPETITVAPOTEUR.COM.....	74
FIGURE 22 : ALGORITHME DE DECISION POUR LA PRESCRIPTION OU LA DISPENSATION DE CBD	93

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DU SDCNC	43
TABLEAU 2 : RESUME DES CARACTERISTIQUES DES ANTALGIQUES OPIOÏDES.....	45
TABLEAU 3 : DENOMINATIONS VERNACULAIRES DE CANNABIS SATIVA.....	53
TABLEAU 4 : CLASSEMENT DES SITES DE VENTE DE CBD LES PLUS FREQUENTES	79
TABLEAU 5 : PRIX MOYENS DE VENTE DES PRODUITS CONTENANT DU CBD	80
TABLEAU 6 : CIBLES PHARMACOLOGIQUES DU CBD	84
TABLEAU 7 : ETUDES DONT LES RESULTATS MONTRENT UNE EFFICACITE DU CBD DANS LA PRISE EN CHARGE DU SDCNC	85
TABLEAU 8 : EFFETS INDESIRABLES FREQUENTS DU CBD	87

LISTE DES ABREVIATIONS

2-AG : 2-arachidonyleglycérol
ACBD : Acide cannabidiolique
ACBG : Acide cannabigérolique
ACBN : Acide cannabinoïque
AEA : Anandamide
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APA : Activité physique adaptée
ARS : Agence régionale de santé
ASIC : *Acid-sensing ion channel*
ASMR : Amélioration du service médicale rendu
ATHC : Acide tetrahydrocannabinolique
ATP : Adénosine triphosphate
AVK : Antivitamine K
BDNF : *Brain-Derived Neurotrophic Factor*
CBD : Cannabidiol
CBDV : Cannabidivarine
CE : Commission européenne
CGRP : *Calcitonine gene-related peptide*
CIDN : Contrôles inhibiteurs diffus de la nociception
CIM-11 : Classification internationale des maladies 11^e révision
CJUE : Cours de justice de l'Union Européenne
CMG : Collège de la médecine générale
COX : Cyclooxygénase
CRAM : Caisse régionale de l'assurance maladie
CYP : Cytochrome P
DIY : *Do it yourself*
DMAPP : Diméthylallylpyrophosphate
DN-4 : Douleurs neuropathiques 4
eCB : Endocannabinoïdes
ECPA : Evaluation comportementale de la douleur chez la personne âgée
EFSA : *European food safety authority*
EMA : *European medicines agency*
ETP : Education thérapeutique du patient
FAAH : *Fatty acid amide hydrolase*
FPP : Farnésylpyrophosphate
GGPP : Géranylgeranylpyrophosphate
GMS : Grandes et moyennes surfaces
GPP : Géranyl pyrophosphate
HAD : *Hospital anxiety and depression scale*
HAS : Haute autorité de santé
IASP : *International association for the study of pain*
INR : *International normalized ratio*
IPP : Isopenténylpyrophosphate
IRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
IRSNA : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
LP : Libération prolongée

MDPH : Maison départementale des personnes handicapées
MEP : Phosphate de méthyl-érythritol
MVA : Mévalonate
NGF : *Nerve growth factor*
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
NO : Monoxyde d'azote
NPSI : *Neuropathic pain symptom inventory*
OGM : Organismes génétiquement modifiés
OMS : Organisation mondiale de la santé
PGE2 : Prostaglandine E2
PGI2 : Prostaglandine I2
PIP2 : Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate
PKA : *Protein kinase A*
PKC : *Protein kinase C*
PLC : Phospholipase C
POMI : *Prescription opioid misuse index*
PPAR : *Peroxisome proliferator-activated receptor*
PPSE : Potentiel post-synaptique excitateur
PPSI : Potentiel post-synaptique inhibiteur
RCPG : Récepteur couplé à une protéine G
RQTH : Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé
rTMS : *repetitive transcranial magnetic stimulation*
SD : Syndrome de Dravet
SDC : Syndrome douloureux chronique
SDCNC : Syndrome douloureux chronique non cancéreux
SFETD : Société française d'étude et de traitement de la douleur
SGPA : Substance grise périaqueducule
SLG : Syndrome de Lennox-Gastaut
SMR : Service médical rendu
SNC : Système nerveux central
SP : Substance P
STB : Sclérose tubéreuse de Bourneville
TENS : *Transcutaneous electrical nerve stimulation*
THC : THÉTRAHYDROCANNABINOL
THCV : THÉTRAHYDROCANNABIVARINE
TRPV : *Transient receptor potential vanilloïde*
TTXr : *Tetrodotoxin-resistant*
TTXs : *Tetrodotoxin-sensitive*
TXA2 : Thromboxane A2
UE : Union européenne
VO : Voie orale
WDR : *Wide dynamic range*

GLOSSAIRE

Addiction : Désir obsessionnel et incontrôlable de consommer la substance, en dehors de l'intérêt antalgique, et cela peu importe les conséquences.

Allodynie : Réponse nociceptive à un stimulus qui est normalement non nociceptif.

Biopsychosocial : Le terme biopsychosocial fait référence à un modèle créé afin de mieux décrire et expliquer la douleur chronique. Selon ce modèle le développement et le prolongement au cours du temps de la douleur chronique dépend de nombreux facteurs regroupés en 3 catégories : biologiques, psychologiques et sociaux. De ce fait, l'intensité de la douleur n'est pas proportionnelle ni même forcément liée à l'existence d'une lésion somatique (1).

Complément alimentaire : « Les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de dose (gélules, pastilles, comprimés, pilules, poudre, ampoule) destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité. » (2)

Denrées alimentaires : On entend par denrée alimentaire : « toute substance ou produit, transformé, partiellement transformé ou non transformé, destiné à être ingéré ou raisonnablement susceptible d'être ingéré par l'être humain » (3). Sont exclus de ce cadre les médicaments, les stupéfiants, les cosmétiques, les produits du tabac.

Fleur staminée : Fleur qui ne possède que des étamines.

Fleur pistillée : Fleur qui ne possède qu'un pistil.

Hyperalgésie : Réponse excessive à un stimulus qui est normalement douloureux.

Médicament : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces

produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. » (4).

Phyllotaxie : Arrangement de l'implantation des feuilles sur la tige d'une plante.

Plante annuelle : Plante qui accomplit un cycle de vie complet, de la germination à la production de graines, au cours d'une année (5).

Plante dioïque : Les fleurs de cette plante sont unisexuées et une plante possède soit des fleurs femelles soit des fleurs mâles.

Plante herbacée : La plante est tendre avec la consistance de l'herbe.

Plante monoïque : La plante possède à la fois des fleurs mâles et femelles.

Préparation magistrale : « Tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, dans des conditions définies par décret, dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le directeur général de l'ARS. » (6).

Produit à fumer à base de plante : « Un produit à base de végétaux, de plantes aromatiques ou de fruits, ne contenant pas de tabac et pouvant être consommé au moyen d'un processus de combustion » (7).

Produit cosmétique : Un produit cosmétique est une « substance ou un mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. » (8).

Produit de vapotage : On entend par produit de vapotage les cigarettes électroniques ainsi que les flacons respectivement définis au niveau européen comme :

- « Un produit, ou tout composant de ce produit, y compris une cartouche, un réservoir et le dispositif dépourvu de cartouche ou de réservoir, qui peut être utilisé, au moyen d'un embout buccal, pour la consommation de vapeur contenant de la nicotine. Les cigarettes électroniques peuvent être jetables ou rechargeables au moyen d'un flacon de recharge et un réservoir ou au moyen de cartouches à usage unique » (7).

- « Un récipient renfermant un liquide contenant de la nicotine, qui peut être utilisé pour recharger une cigarette électronique » (7).

Spécialité pharmaceutique : « On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale. » (9).

« Plus précisément, toute spécialité pharmaceutique – ou médicament fabriqué industriellement ou selon un processus industriel – doit avoir bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché, obtenue auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA) ou de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) » (10,11).

Wind-up : Phénomène de sommation temporelle par lequel lorsqu'un stimulus nociceptif bref est répété à fréquence rapide, la réponse neuronale augmente d'un stimulus au suivant (12).

INTRODUCTION

La large diffusion du cannabidiol (CBD), accessible à tous, expose la population à des risques parfois graves. La consommation de CBD peut induire des conséquences sanitaires délétères en raison du risque d'interaction médicamenteuse, de mésusage, de ses effets cliniques ou d'une composition incertaine des produits (13–16). Or, ce marché connaît une forte croissance à travers le monde et notamment en France (17) ce qui traduit un besoin de la population (18).

Le CBD est l'un des deux principaux cannabinoïdes retrouvés dans la plante *Cannabis sativa*. Cette molécule n'entraîne pas les effets psychoactifs du cannabis qui sont dus au tétrahydrocannabinol (THC) mais elle est tout de même pharmacologiquement active (19). De nombreuses allégations de vertus thérapeutiques lui sont allouées en raison de ces cibles pharmacologiques et de résultats d'études précliniques. Le CBD est souvent consommé pour ses effets sédatifs ou de soulagement des douleurs chroniques (20,21).

Les douleurs chroniques toucheraient près de 30% des adultes français (22). Elles génèrent un impact majeur sur la qualité de vie du patient, sa situation professionnelle avec des taux de chômage plus importants qu'en population générale (22), sa situation familiale et psychologique (23). Elles ont également un impact important pour la société en générant près de 48 millions de journées d'absentéisme au travail. Les arrêts de travail sont cinq fois plus fréquents chez les patients atteints de douleurs chroniques que dans la population générale et souvent de longues durées. De plus, ces patients consultent plus et ont recours plus fréquemment aux urgences ou à des hospitalisations (23). Enfin, plus de 50% des patients atteints de douleurs chroniques utilisent des médecines complémentaires et alternatives (24) ce qui traduit un besoin non couvert (23).

Dans ce contexte délicat, les professionnels de santé, dont les médecins généralistes jugent eux-mêmes manquer d'informations sur les produits contenant du cannabis médical et plus de la moitié d'entre eux avouent ne pas complètement maîtriser la distinction entre le THC et le CBD (25). Ce travail a donc comme objectifs dans un premier temps de caractériser le syndrome douloureux chronique non cancéreux (SDCNC). Dans un second temps, il s'agira de faire le point sur le CBD afin de clarifier sa nature pharmacochimique et ses cibles pharmacologiques. Enfin, il s'agira de définir les effets cliniques du CBD et sa place dans la prise en charge du SDCNC.

1 LE SYNDROME DOULOUREUX CHRONIQUE NON CANCEREUX (SDCNC)

1.1 LA NOCICEPTION

1.1.1 Définition de la nociception

La nociception est une information sensitive issue de la détection d'un changement dans l'environnement interne ou externe à l'organisme. Cette information va être adressée à différents centres d'intégration du système nerveux central (SNC) qui entraîneront des réactions différentes (26) :

- La moelle épinière entraîne un réflexe spinal qui correspond par exemple au fait de lâcher un objet brûlant.
- Le tronc cérébral provoque un réflexe complexe comme une variation de la fréquence cardiaque ou respiratoire.
- Le cortex cérébral favorise l'identification, la localisation et la conscientisation de cette sensation.

1.1.2 Système nociceptif

1.1.2.1 Concept de nocicepteur

Les récepteurs des messages nociceptifs sont appelés nocicepteurs. Ils n'ont pas de structure spécifique. Les nocicepteurs sont les terminaisons libres des dendrites issus d'un ensemble de neurones associés à des fibres fines et faiblement myélinisées (fibres A δ) ou amyéliniques (fibres C) et qui répondent de façon exclusive ou préférentielle à des stimulus de forte intensité, nocifs (12,27). Ces fibres présentent une certaine spécificité aux stimulus nociceptifs. Si l'on stimule artificiellement ces fibres cela génère une perception de douleur. Au contraire, si l'on stimule une fibre A β , dédiées entre autres aux sensations du tact, même avec une très forte intensité, cela ne déclenche pas de perception douloureuse (28).

Ces terminaisons libres forment un réseau avec une densité moyenne minimum de 600/cm² réparti dans l'ensemble de notre corps, tissus cutanés, muscles, articulations, à l'exception de la moelle et du cerveau qui sont insensibles à la douleur. La présence de ces deux types de fibres est responsable du phénomène de double douleur qui fait suite à un stimulus nociceptif. La stimulation des fibres A δ est responsable d'une douleur aiguë, brève et bien localisée avec une vitesse de conduction de l'ordre de 5 à 30 m/s. La stimulation des fibres C est responsable d'une

douleur plus prolongée et diffuse à type de brûlure dont la vitesse de conduction est d'environ 2 m/s (12,27).

Les fibres C représentent 60 à 90% des fibres afférentes du tissu cutané et la quasi-totalité des fibres afférentes viscérales. La majorité des nocicepteurs liés à des fibres C sont sensibles à tous les types de stimulus nociceptifs : mécanique, thermique et chimique. Ce sont des récepteurs polymodaux (12,27).

Les nocicepteurs ne sont pas homogènes entre eux. Ils ont des sensibilités et des spécificités différentes, qui pour un même récepteur peuvent varier au cours du temps en fonction de son environnement. Ainsi, on peut observer un phénomène de sensibilisation lors de la répétition d'un stimulus nociceptif par abaissement du seuil d'activation. Pour un stimulus d'intensité donnée, la fréquence des potentiels d'action est alors augmentée. On peut également observer une modification de leur spécificité. Ainsi, un récepteur sensible aux stimulus mécaniques peut devenir sensible aux stimulus thermiques si celui-ci est répété (12,27).

1.1.2.2 *Transduction des signaux nociceptifs*

Un transducteur est un récepteur qui a la capacité de transformer un stimulus en un potentiel de récepteur, c'est-à-dire de générer une dépolarisation de la membrane de la fibre à laquelle il est rattaché (26). Les membranes des fibres afférentes primaires comportent de nombreux récepteurs comme des transducteurs dont la stimulation entraîne une dépolarisation de la membrane ou des modulateurs dont la stimulation facilite ou inhibe la dépolarisation de la membrane. Un transducteur est relativement spécifique d'un type de stimulus. C'est donc l'assemblage de nombreux types de récepteurs qui confère au nocicepteur son caractère polymodal. Seule une partie de ces récepteurs est identifiée (12,27). Parmi eux on trouve :

- Les récepteurs thermiques : *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (TRPV1)

Les TRPV1 sont activés par un stimulus thermique à une température avoisinant les 45°C. Ce sont des récepteurs ionotropiques qui possèdent un canal qui laisse passer les cations, dont le calcium, lorsqu'ils sont activés. Les vanilloïdes dont la capsaïcine sont des composés chimiques naturels, irritants pour l'homme. Ils sont notamment responsables de la saveur piquante qu'ont certaines épices dont le piment qui contient de la capsaïcine. Ils se fixent aux récepteurs TRPV1 et abaissent son seuil de déclenchement. Lorsque ces récepteurs sont sensibilisés par différents médiateurs alors la chaleur ambiante devient suffisante pour les activer et générer une information nociceptive comme on le voit dans la figure 1.

Il existe des substances endogènes de structure proche des vanilloïdes : les endovanilloïdes dont fait partie l'anandamide qui est également une substance endocannabinoïde. Ils sont produits par les tissus périphériques lors d'une agression et contribuent à la réponse nociceptive.

Les TRPV1 sont donc activés par la chaleur, sensibilisés directement par le pH extracellulaire et les vanilloïdes et sensibilisés indirectement par d'autres substances inflammatoires.

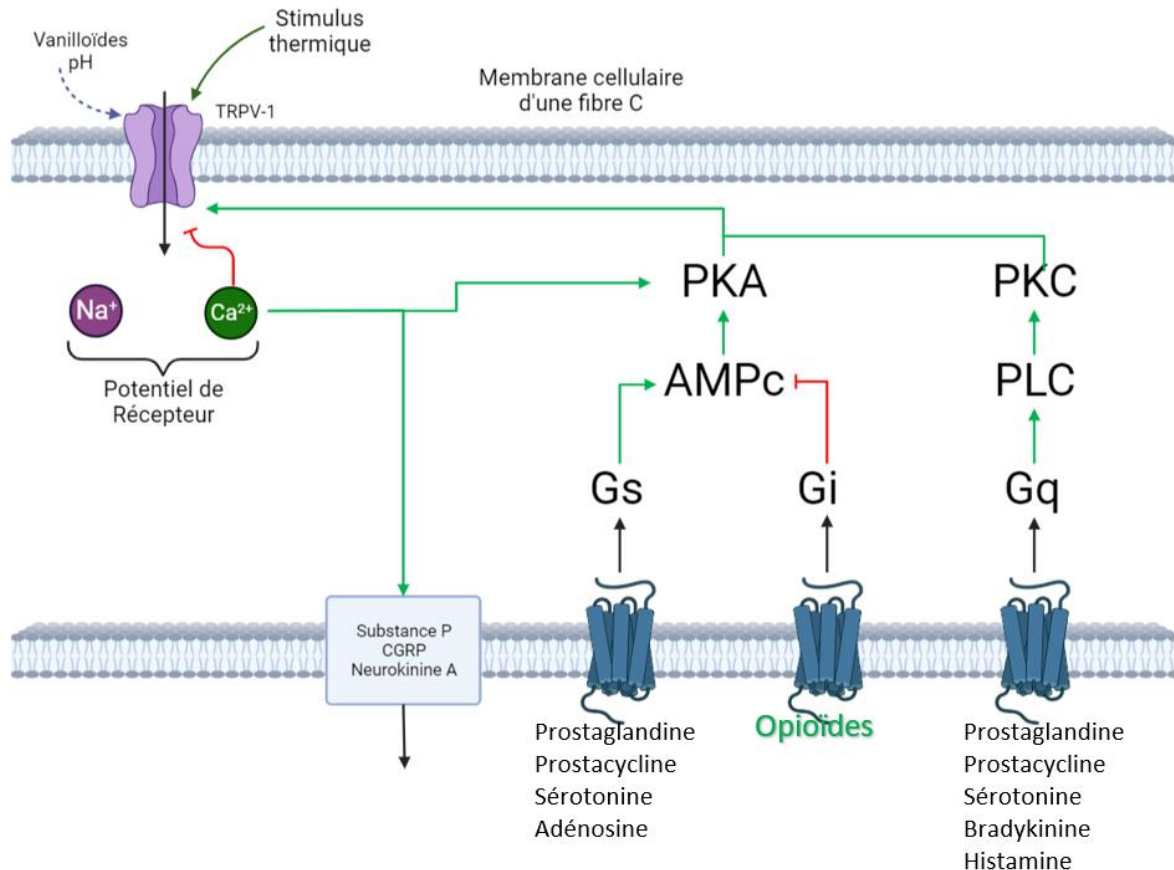


Figure 1 : Récepteurs TRPV1, adaptée de (12)

- Les récepteurs à l'acidité : *Acid-Sensing Ionic Channel (ASIC)*

Il s'agit d'une famille de canaux sodiques nommés ASIC qui s'activent dès que le pH descend en-dessous du pH physiologique. Une lésion ou l'inflammation peut donc faire suffisamment diminuer le pH extracellulaire pour activer ces transducteurs. Lors d'un exercice musculaire intense qui génère un phénomène d'ischémie et donc la production d'acides carboniques et lactiques, ces récepteurs sont activés et cela provoque la douleur des crampes musculaires ou de l'angine de poitrine (12,27).

- Les récepteurs purinergiques :

C'est un groupe de récepteurs ionotropiques (P2X3) et métabotropiques (P2Y) qui sont activés par les purines comme l'ATP et qui vont sensibiliser les transducteurs (12,27).

- Les canaux voltage-dépendants :

Il existe deux types de canaux. Le premier correspond aux canaux Tétródotoxine-sensible (TTXs) qui sont des canaux retrouvés dans tous les neurones et qui vont permettre le déclenchement des potentiels d'action lorsque la membrane de la cellule est suffisamment dépolarisée. Ces canaux sont bloqués par les anesthésiques locaux comme la lidocaïne. Le second type de canaux sont les tétródotoxine-résistant (TTXr) qui peuvent être sensibilisés et dont la production est favorisée par des médiateurs de l'inflammation (12,27).

1.1.2.3 Modulation du signal par l'inflammation

L'inflammation est la réaction des tissus aux médiateurs chimiques libérés à la suite d'une lésion tissulaire. Les nocicepteurs possèdent des récepteurs activés par ces médiateurs chimiques. L'inflammation participe donc au phénomène de la douleur. Les médiateurs chimiques de l'inflammation ont plusieurs origines : la circulation sanguine, les cellules lésées, les cellules de la lignée hématopoïétique comme les macrophages, les thrombocytes, les mastocytes ou les lymphocytes, et les nocicepteurs. Les différentes interactions sont résumées dans la figure 2.

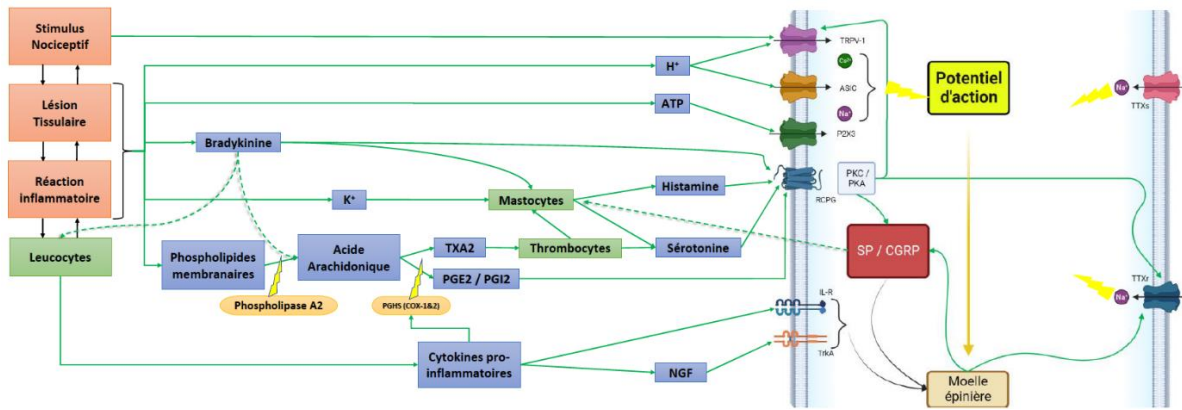


Figure 2 : Résumé des interactions entre médiateurs inflammatoires et les nocicepteurs, adaptée de (12)

Parmi ces médiateurs de l'inflammation, certains participent directement à la dépolarisation de la membrane extracellulaire comme les protons, l'ATP ou la chaleur. Certains sensibilisent les fibres afin qu'elles réagissent davantage aux substances dépolarisantes comme l'histamine, la sérotonine, les prostaglandines ou la bradykinine. Certains, encore, comme le *Nerve Growth Factor* (NGF), forment un complexe avec leur récepteur et migrent dans le corps cellulaire de la fibre nociceptive pour induire des changements dans la synthèse protéique : augmentation de la production de canaux ioniques tels que TRPV1 et TTXr, de substance P (SP) et du *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) (12,27,28). Ces trois mécanismes aboutissent à générer ce qu'on appelle l'inflammation neurogène.

Ces médiateurs chimiques de l'inflammation sont responsables des phénomènes d'hyperalgésie primaire et secondaire. Dans le cas de l'hyperalgésie primaire, au sein du tissu lésé, des médiateurs chimiques stimulent les terminaisons libres du nocicepteur qui en réponse sécrètent de la substance P dans son environnement, laquelle va stimuler la libération par les mastocytes d'histamine et de sérotonine qui vont à leur tour stimuler la fibre nociceptive, et ainsi de suite.

Dans le cas de l'hyperalgésie secondaire, Les terminaisons libres présentes dans le tissu lésé vont envoyer leur message nociceptif dans les autres terminaisons libres de la même fibre nociceptive mais situées dans une zone de tissu sain ce qui va provoquer la libération par celles-ci de substance P qui va stimuler la libération par les mastocytes, situés dans le tissu sain voisin, d'histamine et de sérotonine créant ainsi une réaction en chaîne. L'hyperalgésie secondaire a également une composante centrale (12,27).

1.1.2.4 Intégration spinale des informations nociceptives

Le potentiel d'action déclenché dans les terminaisons libres des fibres afférentes primaires est conduit de la périphérie à la moelle spinale. Concernant la sensibilité du corps, les dendrites des fibres afférentes primaires font remonter l'information nociceptive jusqu'au ganglion spinal où se trouve leur corps cellulaire. L'information chemine ensuite par les axones qui se prolongent dans la moelle spinale par la racine dorsale. L'information atteint la substance grise de la corne dorsale. A ce niveau-là, elle est transmise aux neurones spinaux *via* une synapse chimique. Concernant la sensibilité de la face, les dendrites qui composent les trois branches du nerf trijumeaux font remonter l'information nociceptive jusqu'à leur corps cellulaire qui se trouve dans le ganglion de Gasser. L'information descend ensuite *via* les axones jusqu'à un noyau spinal analogue à la corne dorsale. Elle est transmise *via* une synapse chimique aux neurones spinaux (26).

1.1.2.5 Communication synaptique entre afférences primaires et neurones spinaux

Une fois que le potentiel d'action portant l'information nociceptive arrive au niveau de la terminaison synaptique, il déclenche l'entrée de calcium par les canaux calciques voltage-dépendant. Le calcium intracellulaire va permettre l'exocytose des vésicules contenant les neurotransmetteurs et les neuromodulateurs. Les neurotransmetteurs, comme le glutamate et la glycine, stimulent le neurone post-synaptique alors que les neuromodulateurs, comme la substance P et le BDNF modulent l'effet du neurotransmetteur sur ses récepteurs. Des récepteurs présents sur la terminaison pré-synaptique font augmenter ou diminuer le calcium intracellulaire afin de moduler la libération de neurotransmetteurs excitateurs. C'est notamment par ces récepteurs que s'exerce le contrôle spinale ou encéphalique de la nociception. Une fois libéré dans la fente synaptique, le glutamate va pouvoir activer plusieurs types de récepteurs qui entraînent des rétrocontrôles positifs favorisant le phénomène douloureux et la sensibilisation à long terme. Par son mode d'activation nécessitant un stimulus intense ou prolongé, le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) a une importance particulière dans la composante centrale de l'hyperalgésie et dans la chronicisation de la douleur (12,27). Les principaux mécanismes à l'œuvre sont résumés dans la figure 3 ci-dessous :

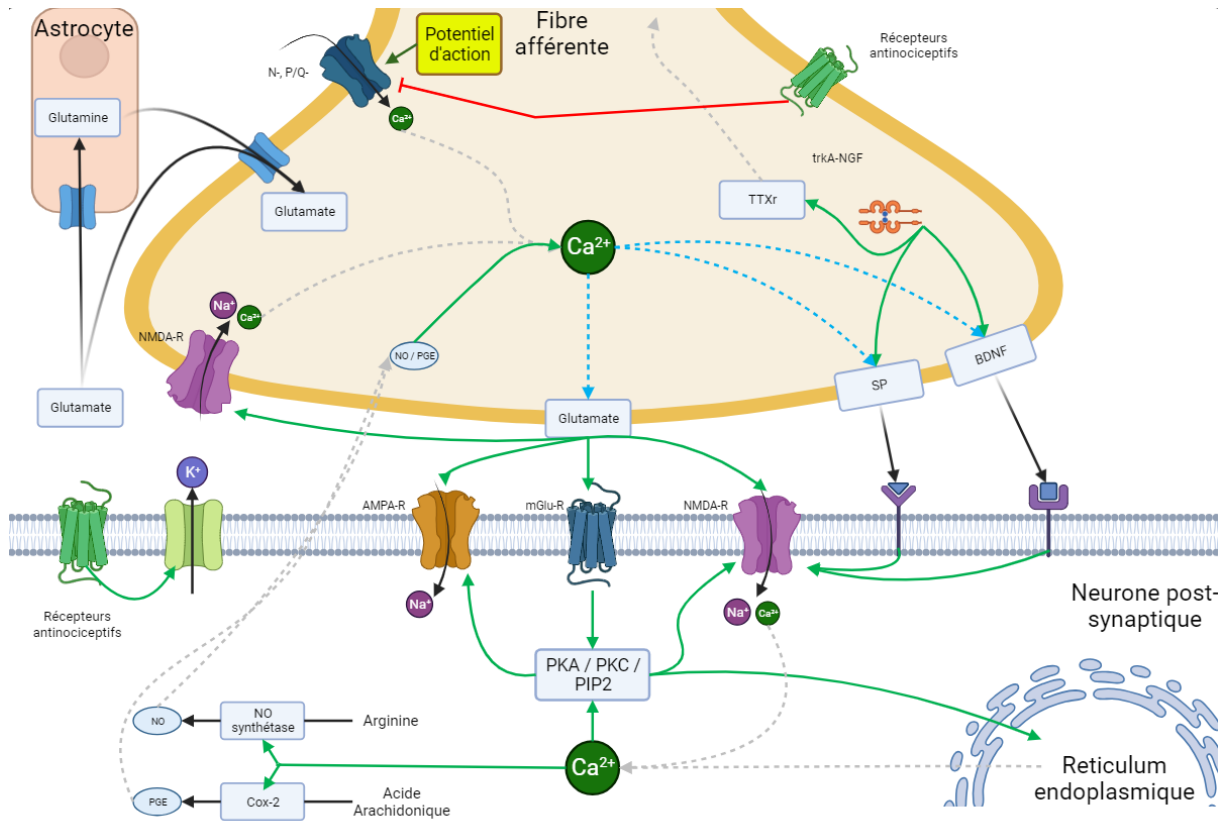


Figure 3 : Communications synaptiques entre afférences primaires et neurones spinaux, adaptée de (12)

1.1.2.6 Neurones à large gamme dynamique, wide dynamic range (WDR)

Dans la moelle spinale les neurones afférents primaires réalisent des synapses avec deux types de neurones secondaires. Les neurones nociceptifs qui ne reçoivent que des informations issues des fibres nociceptives. Les neurones WDR sont schématisés dans la figure 4. Ces derniers reçoivent des informations périphériques de plusieurs types de fibre A β , A δ , C et possèdent trois zones de sensibilité. Une zone centrale, sensible aux stimulus nociceptifs et non nociceptifs, zone verte hachurée orange. Une zone périphérique nociceptive, sensible uniquement aux stimulus nociceptifs, zone orange. Une zone périphérique inhibitrice, sensible aux stimulus nociceptifs et non nociceptifs mais déclenchant une inhibition du neurone WDR.

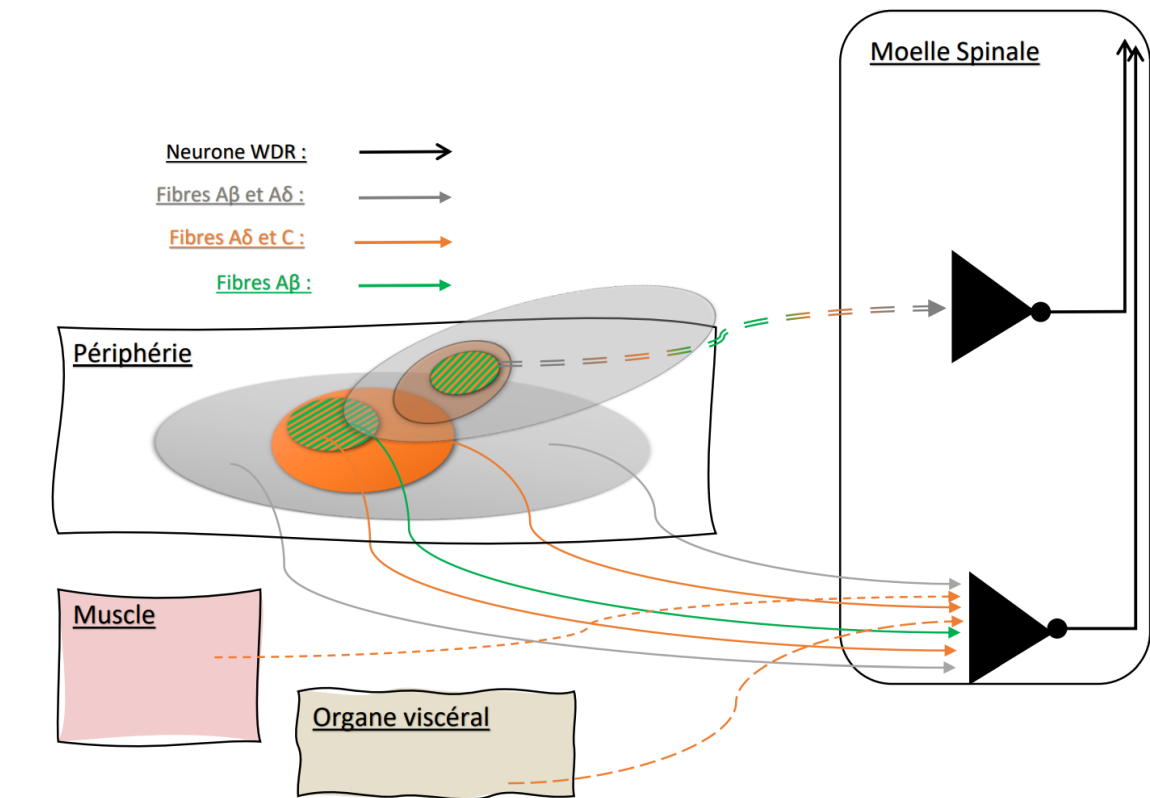


Figure 4 : Fonctionnement des neurones WDR, adaptée de (12)

Le fonctionnement des neurones WDR entraîne un phénomène de sommation spatiale. Les zones de réception de plusieurs neurones se recouvrent. Un stimulus nociceptif ne stimule donc pas un neurone mais un réseau de neurones qui interagissent ensemble. Si on applique un stimulus non nociceptif en un point du corps alors seuls les neurones dont la zone centrale contient ce point seront activés. Si on applique un stimulus nociceptif au même point du corps alors tous les neurones dont la zone centrale et la zone périphérique nociceptive contiennent ce point seront activés. Un stimulus nociceptif, étant donné la zone de sensibilité plus grande et le plus grand recouvrement spatial des différents neurones, activera donc davantage de neurones qu'un stimulus non nociceptif (12,27).

Ce fonctionnement entraîne également un phénomène de sommation temporelle ou *wind-up*. Le fonctionnement des récepteurs NMDA et la lente repolarisation des fibres C participent à la sommation temporelle. Lorsque des stimulus se succèdent rapidement la fibre devient plus sensible et pour un stimulus d'intensité constante la réponse de la fibre sera de plus en plus importante. Ce mécanisme central pourrait participer à la chronicisation de la douleur (12,27).

Ce réseau de neurone évolue sous l'influence des phénomènes de sensibilisation ou d'inhibition du processus de dépolarisation. Or pour un stimulus donné, certains neurones sont suffisamment stimulés pour générer un potentiel d'action, d'autres sont stimulés mais la dépolarisation n'est

pas suffisante pour générer un potentiel d'action. Donc dans le cas d'une pathologie qui sensibilise les neurones, un nombre plus important de neurones seront activés et les neurones activés auront une activité plus importante. Cet afflux plus important de nociception dans le cortex cérébral est interprété comme de l'hyperalgésie (composante centrale de l'hyperalgésie secondaire) ou de l'allodynie (12,27).

Les neurones WDR reçoivent également les informations de fibres nociceptives provenant des muscles, articulations et organes viscéraux. Cela participe à la survenue de ce qu'on appelle les douleurs projetées. Par exemple, les douleurs du membre supérieur gauche lors d'une ischémie myocardique (12,27).

Les neurones WDR intègrent puis transmettent donc des informations nociceptives et non-nociceptives issues du milieu extérieur et intérieur. Même en l'absence de douleur ils génèrent un bruit de fond interprété par le cortex comme une absence de bouleversement de l'organisme (12,27).

1.1.2.7 Intégration supraspinale des informations nociceptives

Les informations périphériques sont donc intégrées par les neurones spinaux puis transmises à des motoneurones spinaux, qui entraînent des réflexes spinaux musculaires, ou à différentes régions de l'encéphale qui génèrent des réflexes complexes et la perception douloureuse.

On peut distinguer trois types de réponses selon les structures encéphaliques qui intègrent l'information nociceptive. La figure 5 schématise ces structures et leur rôle.

- Les aires somesthésiques primaires et secondaires génèrent la composante sensorielle somatotopique de la douleur qui correspond à la capacité à caractériser la localisation corporelle de la douleur, son intensité, sa durée, sa qualité.
- Le système limbique et le cortex frontal génèrent les composantes affective, émotionnelle et motivationnelle de la douleur. La douleur est par nature un affect négatif.
- Divers noyaux bulbaires et l'axe hypothalamo-hypophysaire participent aux réponses motrices et végétatives à la nociception comme l'augmentation du rythme cardiaque.

Il n'existe donc pas de centre de la douleur mais une multitude de structures intégrant les informations nociceptives (12,27,28).

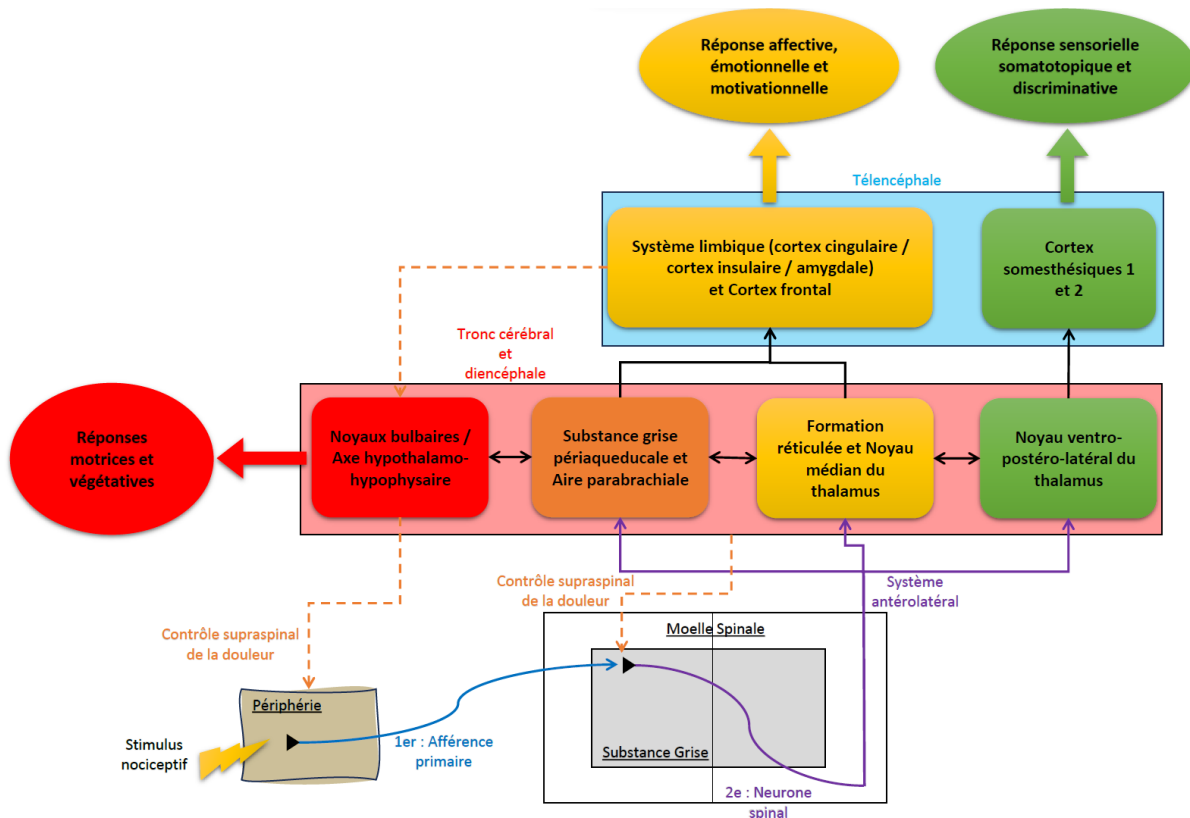


Figure 5 : Intégration supraspinale des informations nociceptives

1.1.2.8 Contrôle de la nociception

Dans un neurone la génération d'un potentiel d'action dépend de la balance des potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) et des potentiels post-synaptiques inhibiteurs (PPSI). La transmission des messages nociceptifs répond à la même règle. Elle est soumise à une balance entre les influences excitatrices et inhibitrices. On ne saisit pas encore les processus physiologiques exacts de la modulation de la nociception. Ils consistent en l'interaction d'une multitude de structures cérébrales, de neurotransmetteurs et de cibles. Ces processus ont une origine spinale et encéphalique.

- Origine spinale :

Les neurones spinaux WDR possèdent un champ récepteur excitateur et un champ récepteur inhibiteur. Un stimulus nociceptif engendre l'excitation de ces neurones via le champ récepteur excitateur. Si on applique en parallèle un stimulus non-nociceptif sur une zone voisine alors on active le champ récepteur inhibiteur de ces mêmes neurones et l'on provoque une hypoalgésie. En réalité ces neurones sont actifs même en l'absence de stimulus particulier et génèrent un bruit de fond résultant d'un équilibre entre influences excitatrices et inhibitrices. De ce fait, une pathologie ciblant les mécanismes inhibiteurs rompt l'équilibre et crée une hyper excitation de

ces neurones. Ainsi, des stimulus bénins peuvent générer une hyperalgésie ou une allodynie (12,27).

Cela rejoint la *gate control theory of pain* de Melzack et Wall, représentée dans la figure 6, selon laquelle des interneurones au sein de la moelle spinale régulent tel un portillon les afférences primaires excitatrices qui sont délivrées aux neurones WDR.

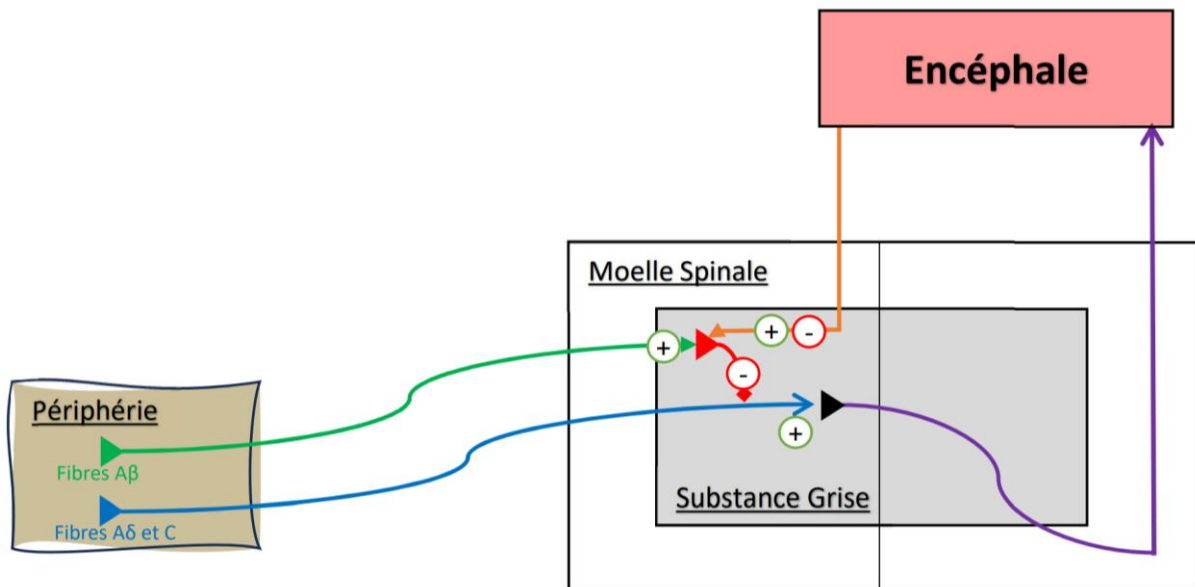


Figure 6 : Représentation de la *gate control theory of pain* de Melzack et Wall

- Origine encéphalique (supraspinale) :

Certaines structures encéphaliques telles que la substance grise périaqueducule envoient des efférences descendantes à plusieurs niveaux, dont la corne dorsale, pour moduler la nociception. Ce sont à la fois des contrôles inhibiteurs descendants et des contrôles facilitateurs descendants.

- Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) :

Les CIDN sont des mécanismes complexes d'origine encéphalique qui vont inhiber les neurones WDR. Ces neurones, en l'absence de stimulus nociceptif, génèrent un bruit de fond depuis l'ensemble du corps. Lorsqu'un stimulus nociceptif est appliqué en un point du corps, les CIDN vont réduire le bruit de fond en inhibant les neurones WDR autres que ceux de la zone stimulée. Ce mécanisme permet d'augmenter le contraste entre la zone stimulée et le reste du corps afin de mieux détecter les messages nociceptifs. De cette façon un stimulus nociceptif est mieux détecté si les neurones autour sont inhibés. Cela explique qu'une douleur en un point du corps peut être réduite par une douleur plus forte en un autre point du corps. L'acupuncture pourrait fonctionner en partie grâce à ce principe, en générant des contre-stimulations qui ne

soient pas trop désagréables mais qui suffisent à déclencher les mécanismes d'inhibition de la nociception (12,27).

1.1.2.9 Les médiateurs de la nociception

Les interactions entre les différentes structures abordées ci-dessus s'exercent grâce à de nombreux composés chimiques dont les principaux sont la glycine, le GABA, les opioïdes endogènes, la sérotonine, la noradrénaline, la dopamine, l'histamine, l'acétylcholine et les endocannabinoïdes

1.1.3 Physiologie du système endocannabinoïde (eCB)

Le système endocannabinoïde désigne un système de signalisation endogène comprenant des récepteurs, les récepteurs aux cannabinoïdes, des substances endogènes capables de stimuler ces récepteurs, les endocannabinoïdes, et des enzymes responsables de la synthèse et de la dégradation de ces substances. Ce système est présent partout dans l'organisme et est impliqué dans de nombreux processus physiologiques dont la régulation du stress, de la douleur et de l'inflammation (29).

1.1.3.1 Substances endocannabinoïdes (eCBs)

Ce sont les substances endogènes capables de stimuler les récepteurs aux cannabinoïdes. Ce sont des substances lipidiques produites par la plupart des organes et qui dérivent de l'acide arachidonique. Les deux plus étudiées sont l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonyl glycérol (2-AG). Il existe d'autres molécules capables de stimuler ou d'inhiber les récepteurs aux cannabinoïdes et qui font donc partie de ce système mais dont la physiologie n'est pas clairement établie (29).

- **Anandamide (AEA) :**

L'AEA est une éthanolamine conjuguée à une molécule d'acide arachidonique. Elle est synthétisée et libérée en continue en fonction de la demande car il n'existe pas de stockage de cette molécule. Il existe plusieurs voies de synthèse de l'AEA à partir d'un précurseur commun formé à partir de phospholipides membranaires, et impliquant différentes enzymes. Elle peut être dégradée par des hydrolases d'acide gras dont la *Fatty Acid Amide Hydrolase* (FAAH) exprimée dans tout l'organisme et dont l'activité est modulée par diverses hormones. La dégradation de l'AEA par ces enzymes donne de l'acide arachidonique et une éthanolamine. Elle peut également être dégradée par des cyclooxygénases 2 (COX-2) servant alors de substrat pour la production de prostaglandines. Ces enzymes de dégradations peuvent être stimulées par

des protéines kinases A (PKA) (29). L'AEA présente l'avantage d'être un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes avec une haute affinité et un faible effet. De plus, à des concentrations élevées c'est un agoniste des récepteurs TRPV1. Elle est considérée donc comme une substance endovanilloïdes (29).

- **2-arachidonyl glycerol (2-AG) :**

Le 2-AG est une molécule de glycérol conjuguée à une molécule d'acide arachidonique. Contrairement à l'AEA cette molécule est synthétisée puis stockée au niveau des membranes lipidiques des cellules (29). Il est principalement dégradé par des enzymes en acide arachidonique et glycérol. Lors d'une inflammation cela permet de libérer de l'acide arachidonique pour la synthèse des prostaglandines. Le 2-AG représente un réservoir d'acide arachidonique, utilisé comme substrat dans la formation des prostaglandines lors de l'inflammation. Le 2-AG est également un agoniste des récepteurs aux cannabinoïdes (29).

1.1.3.2 Mécanisme d'action des endocannabinoïdes

Deux récepteurs couplés à une protéine G (RCPG) activés par les substances cannabinoïdes ont été identifiés. Il s'agit des récepteurs CB1 et CB2. CB1 est exprimé dans tout l'organisme et l'est fortement dans le système nerveux central, au niveau des terminaison pré synaptiques. Les récepteurs CB2 sont fortement exprimés dans les cellules du système immunitaire. Les deux récepteurs sont généralement couplés à des protéines G inhibitrices entraînant donc la réduction de l'activité de la PKA et des canaux calciques voltage dépendant (29).

La plasticité synaptique est la capacité pour une synapse à se renforcer ou à s'affaiblir en fonction de son activité. Les eCBs via leurs diverses cibles sont des médiateurs de la plasticité synaptique. Les eCBs exercent leurs effets via un rôle de messenger rétrograde et via la stimulation d'autres cibles (29). En effet l'activation des récepteurs CB1 va diminuer la neurotransmission provenant du neurone présynaptique. La plasticité synaptique médiée par les eCBs peut être transitoire ou durable selon la durée de leur activité. Si le neurone postsynaptique est stimulé longtemps, la modulation des eCBs va mener à une dépression à long terme de la fibre présynaptique même après arrêt de libération des eCBs. L'efficacité de ce système dépend donc de l'activité de la synapse, de la capacité du neurone à produire des eCBs et de la présence de récepteurs CB1 (29). Ce fonctionnement est résumé dans la figure 7.

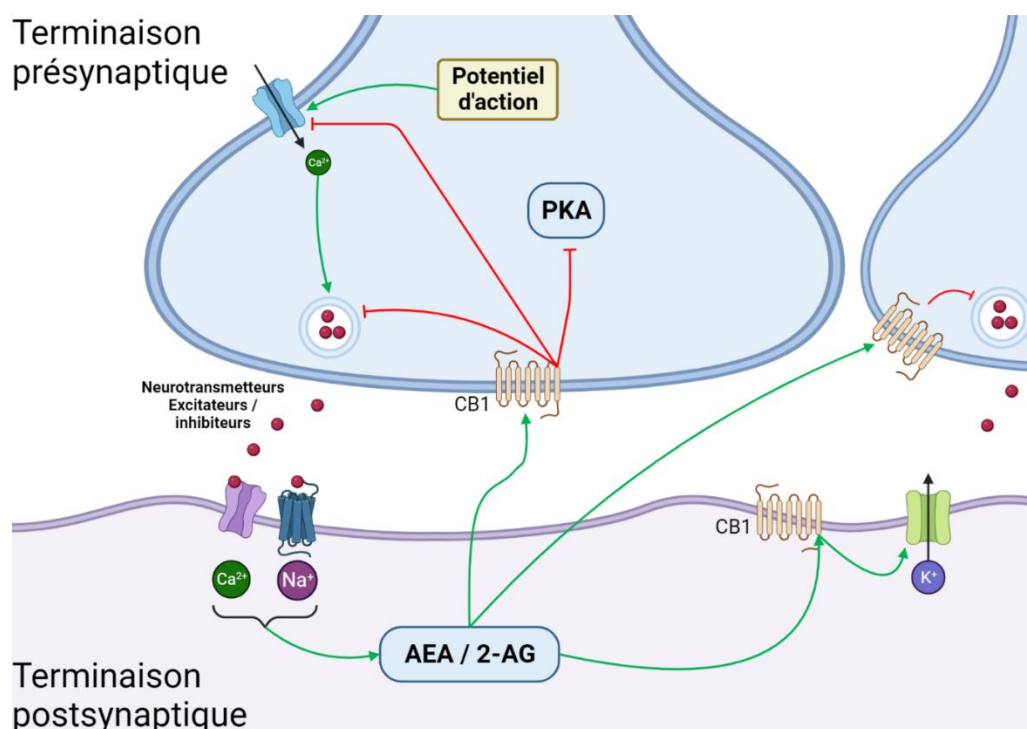


Figure 7 : Les eCBs en tant que messagers rétrogrades, adaptée de (29)

Les eCBs peuvent également moduler l'excitation neuronale en agissant sur d'autres récepteurs comme les *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR). La fixation à ces récepteurs induit une modulation de gènes impliqués dans la régulation de l'inflammation et de la multiplication cellulaire. Ils peuvent également agir sur des récepteurs ionotropiques tels que les TRPV1 ou des récepteurs métabotropiques. Cependant ces effets constatés in-vitro nécessitent de fortes concentrations en eCBs qui in-vivo impliquent une activité neuronale intense (29).

1.1.3.3 Effets des endocannabinoïdes (eCBs)

Du fait de leur distribution à travers tout l'organisme et leur implication dans la plasticité synaptique, ce système a un impact sur de nombreuses fonctions.

- **La douleur :**

Les récepteurs CB1 sont distribués tout le long des voies de la nociception. Les eCBs activent les récepteurs CB1 périphériques et centraux ce qui provoque la diminution de l'initiation de la nociception en provoquant l'hyperpolarisation du nocicepteur et influe également sur la transmission et l'intégration au niveau des relais spinaux et encéphaliques. Les eCBs pourraient également agir sur les récepteurs TRPV1 en inhibant leur activation. Les eCBs modulent

également la douleur en influençant les composantes affectives tels que le stress, le système de récompense ou le sommeil (29).

- **L'inflammation :**

La majorité des cellules du système immunitaire expriment les récepteurs CB2. La stimulation des récepteurs CB2 dans les cellules du système immunitaire entraîne la réduction des phénomènes inflammatoires en limitant la libération des cytokines pro-inflammatoires, la prolifération et la migration des cellules immunitaires dans les tissus ainsi qu'en augmentant la production de cytokines antiinflammatoires. Cependant, au niveau du SNC, le 2-AG stocké dans les cellules cérébrales forme un réservoir d'acide arachidonique qui est utilisé comme substrat de production de prostaglandines lors d'une réaction inflammatoire (29).

1.2 LA DOULEUR

1.2.1 Définition de la douleur

Si la nociception est le système sensoriel par lequel une agression contre l'organisme entraîne la genèse, la transmission et l'intégration d'une information nociceptive. La douleur, quant à elle, est une perception générée par différentes structures du cortex cérébral en réponse à un stimulus nociceptif ou en l'absence de celui-ci. Il ne faut pas non plus la confondre avec la souffrance qui est un sentiment de « mal-être » émotionnel plus ou moins intense (1,30).

Les structures du cortex cérébral impliquées sont notamment les cortex somesthésiques primaire et secondaire. Ils sont responsables de la composante sensorielle et discriminative de la douleur, de sa localisation, de sa qualité, de son intensité et de sa durée.

Les structures du système limbique sont responsables de la composante affective, émotionnelle et motivationnelle de la douleur.

Enfin, les structures du système préfrontal sont responsables de la composante cognitive et comportementale de la douleur qui est capable de moduler nos capacités de réflexion, de travail et de mémorisation.

Les structures qui reçoivent l'information nociceptive évoluent au cours de notre vie en fonction de nos expériences et des stimulations qu'elles reçoivent. Elles reçoivent également une multitude d'autres informations issues de notre état biologique, psychologique, environnemental et social qui influent alors les unes sur les autres (23,31).

L'International Association for the Study of Pain (IASP) définit la douleur comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à ou ressemblant à celle associée à, une lésion tissulaire réelle ou potentielle » (32). La douleur est donc une perception sensorielle, émotionnelle et cognitive spécifique d'un individu donné à un instant donné, et résultant de son état biologique, psychologique, environnemental et social.

Toutes ces composantes font intrinsèquement partie de la douleur quel que soit son type ou son origine. Lors de l'évaluation et de la prise en charge d'une douleur chronique il est donc nécessaire de tenir compte de ces trois composantes.

1.2.2 Douleurs aiguës et douleurs chroniques

La douleur aiguë est le symptôme d'une agression de l'organisme. C'est un mécanisme physiologique primordial pour le maintien de la santé car il permet de caractériser l'origine de la douleur et de mettre en œuvre des actions visant à supprimer la cause et à favoriser la cicatrisation (23,31).

Lorsque cette douleur se prolonge sur quelques semaines on parle de douleur subaiguë. Il s'agit du point de basculement vers la douleur chronique. C'est à ce moment-là qu'il est important d'identifier les facteurs de risque de chronicisation et d'agir dessus (1). Quand il y a persistance de la douleur ou récurrences d'épisodes douloureux sur une période supérieure à 3 mois, la douleur perd alors son rôle de signal d'alarme et devient une douleur chronique qui nuit à la qualité de vie du patient sans contrepartie protectrice.

La 11^e classification internationale des maladies (CIM-11) de l'OMS (33) permet de mieux caractériser les douleurs chroniques et ainsi de développer la recherche médicale. Celle-ci distingue les cas où la douleur chronique est liée ou non à une autre maladie chronique. A partir de cette distinction, la prise en charge sera différente. Pour les douleurs chroniques primaires, la prise en charge est davantage axée sur les composantes biopsychosociales alors que dans le cas des douleurs chroniques secondaires, le traitement de la cause, s'il est possible, est l'objectif premier (1,31,33).

La douleur chronique ne doit pas être comprise comme la prolongation dans le temps d'une douleur aiguë mais comme un syndrome douloureux chronique (SDC). En effet, la douleur chronique a des mécanismes physiopathologiques qui lui sont propres avec des phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale. Ainsi, au niveau périphérique, l'inflammation neurogène augmente la production des récepteurs nociceptifs menant à l'exacerbation de l'excitation des nocicepteurs. Au niveau central, il apparaît des modifications structurelles dues à des stimulations nociceptives importantes et répétées des neurones spinaux, impliquant notamment les récepteurs NMDA et le BDNF.

De plus, la douleur chronique a des symptômes particuliers en fonction des types de douleur impliqués. Il peut s'agir de douleurs spontanées, d'hyperalgésie, d'allodynie ou de douleurs résistantes aux traitements médicamenteux.

Enfin, la douleur chronique entraîne des répercussions psychosociales qui lui sont propres. On retrouve généralement chez les patients atteints de douleurs chroniques un retentissement moral avec développement d'anxiété, de dépression, de perte du goût de vivre. Ce handicap enferme

le patient, l'empêche de travailler, de pratiquer ses loisirs, de s'impliquer dans des activités et des relations sociales et familiales. Les douleurs chroniques entraînent également une incompréhension et une impuissance de la part des proches et des personnels soignants qui génèrent généralement chez le patient un sentiment de révolte, d'hostilité ou d'abandon (1,23,31).

Ainsi, par la suite on traitera le syndrome douloureux chroniques non cancéreux (SDCNC) car dans le cas d'un cancer la prise en charge est différente.

1.2.3 Les différents types de douleurs et leur risque de chronicisation

1.2.3.1 Douleurs par excès de nociception

Ce sont typiquement les douleurs aiguës rencontrées au quotidien. Elles sont liées à la stimulation excessive des nocicepteurs par une lésion tissulaire et/ou l'inflammation. Elles sont généralement sensibles aux traitements pharmacologiques dont la mise en place rapide et adaptée peut permettre de prévenir l'apparition d'un SDCNC. Cependant elles peuvent aussi évoluer vers un SDCNC si la lésion ou l'inflammation initiale persiste car cette stimulation excessive persistante génère une sensibilisation des nocicepteurs, un abaissement de leur seuil de réponse aux stimulus (hyperalgésie, allodynie), ainsi qu'un renforcement des transmissions spinales *via* le phénomène *wind-up* et des modifications d'expressions des gènes (23,31).

1.2.3.2 Douleurs neuropathiques

Ces douleurs sont spontanées et continues. Elles sont liées à une lésion ou à une maladie du système nerveux somatosensoriel pouvant être d'origine périphérique et/ou centrale (34). Les causes de cette altération peuvent être diverses : traumatique, métabolique, ischémique, neurodégénérative, tumorale, infectieuse ou iatrogène (31). Parmi les pathologies pouvant entraîner ce type de douleurs, on retrouve notamment les neuropathies diabétiques ou les douleurs post-zostérienne.

Elles sont décrites comme des brûlures, des sensations de froid douloureux avec des accès paroxystiques à type de décharges électriques et d'élancements. La localisation de la douleur n'est pas forcément liée à la localisation d'une lésion et peut s'étendre à tout un territoire neurologique. La douleur peut être accompagnée de paresthésie (fourmillement, picotement, démangeaison, engourdissement). Des phénomènes d'hyperalgésie ou d'allodynie régionale sont possibles ainsi que des phénomènes négatifs comme une perte de sensation (23,31).

Les antalgiques usuels sont peu efficaces. Parmi l'arsenal thérapeutique utilisé, on retrouve les antidépresseurs imipraminiques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), certains antiépileptiques comme la gabapentine ou la prégabaline ainsi que les opioïdes. Une prise en charge multidimensionnelle du patient est nécessaire.

1.2.3.3 Douleurs mixtes

Il est fréquent qu'une même pathologie génère à la fois des lésions tissulaires responsables de douleurs par excès de nociception et des lésions neurologiques responsables de douleurs neuropathiques. On parle dans ce cas de douleurs mixtes et la prise en charge des patients est à moduler en fonction de l'évolution des caractéristiques de la douleur dans le temps (31).

1.2.3.4 Douleurs nociplastiques ou dysfonctionnelles

Ces douleurs sont spontanées, diffuses et profondes. Elles sont liées à une hyper activation ou à une perte de l'inhibition des voies nociceptives sans preuve d'une lésion tissulaire ou nerveuse. C'est le cas par exemple de la fibromyalgie. Ces douleurs sont généralement pharmacorésistantes et évoluent fréquemment vers un SDCNC. Une prise en charge multidimensionnelle du patient est alors nécessaire (23,31).

1.3 LA PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT PRESENTANT UN SDCNC

La prise en charge d'un patient présentant un SDCNC est complexe mais essentielle car plus celle-ci sera tardive plus l'état du patient sera détérioré et plus il sera complexe de trouver des solutions.

La prise en charge d'un patient présentant un SDCNC est multidimensionnelle, généralement non curative et de longue durée. Ainsi, lorsqu'on évalue l'efficacité d'un nouveau traitement dans la prise en charge d'un SDCNC, il est nécessaire de remettre en perspective sa place dans ce parcours de soins complexe et singulier. Cela doit également inciter à la prudence lors de la lecture de résultats d'études in vitro ou cliniques. En effet, chaque SDCNC repose sur des mécanismes physiopathologiques qui peuvent différer et interagit fortement avec l'état biopsychosocial du patient à un instant donné (1,23,31).

En France, la haute autorité de santé (HAS), le collège de la médecine générale (CMG) et la société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) ont élaboré un guide précisant les éléments clés du parcours de soin du SDCNC permettant aux patients de bénéficier d'une prise en charge adaptée dans des délais acceptables. La connaissance des divers éléments de ce

parcours de soin permet de mieux concevoir la place que peut prendre un nouveau traitement (1).

1.3.1 Le diagnostic

Il est primordial d'écouter activement le patient qui rapporte une douleur persistante lors d'une consultation ou de consultations successives. Ne pas le croire ou amoindrir son ressenti sera néfaste pour le pronostic du patient.

Dans un premier temps il faut éliminer les situations urgentes, même chez un patient présentant un SDCNC il est important d'être attentif à un changement des caractéristiques de la douleur pouvant être le signe d'une autre pathologie sous-jacente comme une compression médullaire.

Ensuite, il faut établir le diagnostic médical étiologique avec les circonstances de survenue, les antécédents médicaux et chirurgicaux, le mécanisme physiopathologique de la douleur et la classer selon la CIM – 11.

Enfin, il est nécessaire de reconnaître les facteurs de risque de chronicisation. Il s'agit de facteurs propres au patient, à son environnement socioéconomique, aux caractéristiques de sa douleur et à sa prise en charge. On peut par exemple retrouver des facteurs émotionnels comme de l'anxiété ou une dépression, des comportements inadaptés comme un repos excessif, des croyances nocives comme une hypervigilance ou du catastrophisme, des facteurs économiques comme des difficultés financières liées à l'incapacité ou aux frais de santé ou même des facteurs iatrogènes tels que des diagnostics erronés ou des conseils inappropriés (1).

1.3.2 Evaluation du SDCNC

Une fois la douleur bien identifiée et caractérisée, il est important d'évaluer ses caractéristiques ainsi que son retentissement. En effet, le SDCNC s'inscrit dans la durée et peut impliquer des mécanismes physiopathologiques mixtes et interagir avec l'état psychosocial du patient ainsi qu'avec son environnement. Ainsi, son évaluation ne peut pas uniquement reposer sur une simple mesure de l'intensité de la douleur à un instant donné.

Il est nécessaire de décrire la douleur initiale et son évolution vers un SDCNC mais également ses caractéristiques actuelles comme sa localisation, sa sémiologie, son intensité et sa temporalité. Il faudra également lister les traitements antérieurs et actuels du patient, les modalités de prise et leurs efficacités (23,31).

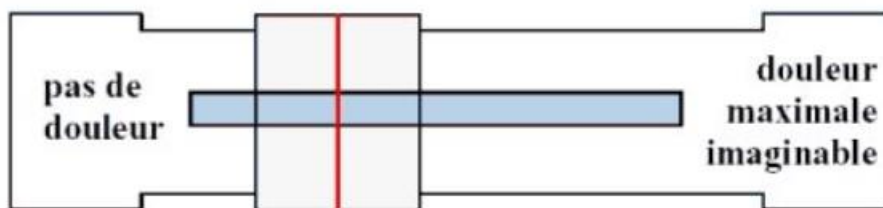
Une évaluation du retentissement de la douleur sur la qualité de vie, le sommeil, les capacités fonctionnelles, la situation professionnelle, économique, administrative, sociale et familiale, l'état psychologique, cognitif, comportemental et anxio-dépressif sera réalisée.

Cette évaluation repose avant tout sur l'écoute active du patient. Elle peut également s'appuyer sur des questionnaires et des échelles afin d'aider à caractériser la douleur, à apprécier l'efficacité de la prise en charge et à standardiser l'évaluation dans un but de communication entre soignant ou de recherche clinique (31).

L'évaluation de l'intensité de la douleur peut s'effectuer à l'aide de différentes échelles (31) comme :

- **L'échelle numérique** : elle permet d'évaluer l'intensité de la douleur par une note allant de 0 « pas de douleur » à 10 « douleur maximale imaginable ».
- **L'échelle verbale simple** : elle permet d'évaluer l'intensité de la douleur par série de qualificatifs ordonnés décrivant l'intensité de la douleur « absente », « faible », « modérée », « intense », etc .
- **L'échelle visuelle analogique** : elle consiste en une règle horizontale graduée de 0 à 100 mm du côté visible par le soignant et du côté patient deux extrémités correspondant à « absence de douleur » et « douleur maximale imaginable » (Fig. 8) (35).

FACE PATIENT :



FACE SOIGNANT :

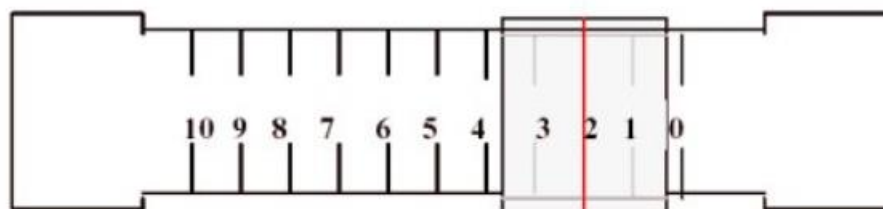


Figure 8 : Echelle visuelle analogique

[Source : <https://www.sfetd-douleur.org/outils-auto-evaluation/>, consultée le 04/09/2023]

Le diagnostic et l'évaluation des douleurs neuropathiques peuvent être réalisés grâce aux questionnaires DN4 ou NPSI.

L'évaluation multidimensionnelle peut être entreprise grâce à l'auto-questionnaire d'une personne douloureuse chronique en soins primaires ou au questionnaire concis de la douleur.

L'activité physique est évaluée grâce au questionnaire Marshall tandis que l'évaluation de la qualité de vie est réalisée grâce aux questionnaires SF-36 ou SF-12. Le retentissement psychologique est suivi avec l'échelle *Hospital Anxiety and Depression* (HAD) et le mésusage des antalgiques opioïdes par l'échelle POMI (23,31). Ces échelles sont disponibles en annexe.

Cependant, lors de l'interprétation des résultats de ces questionnaires, que ce soit pour la prise en charge d'un patient ou pour l'interprétation d'une étude clinique, il faut garder à l'esprit leurs limites. En effet, ces tests sont mal compris par 10 à 20% des patients. De plus, l'examineur et le contexte de l'évaluation peuvent influencer les résultats de façon consciente ou non et de façon positive (sous expression du ressenti) ou négative (sur expression). Il s'agit de l'effet Hawthorne (31).

A noter également que ces questionnaires ne sont pas utilisables chez tous les patients, par exemple pour les jeunes enfants ou les personnes âgées ayant du mal à exprimer leur ressenti ou tout patient atteint de troubles de la parole, de la conscience, cognitif ou psychiatrique. Dans ce contexte, l'évaluation de la douleur du patient doit être réalisée par autrui. Il peut s'agir du soignant ou d'un membre de l'entourage du patient.

On utilisera alors d'autres échelles comme l'échelle Algoplus pour la douleur aiguë, l'échelle Doloplus pour la douleur chronique (36), l'échelle ECPA pour les douleurs aiguës ou chroniques (37), ainsi que l'échelle Evendol pour les enfants (38). Ces échelles reposent sur la perception qu'a le soignant des comportements et du langage corporel du patient (23,31). Elles sont disponibles en annexe.

1.3.3 Les objectifs de la prise en charge

La demande et les attentes du patient doivent être prises en compte afin de fixer les objectifs de la prise en charge, en concertation avec lui.

Les patients présentant un SDCNC espèrent une disparition complète de leurs douleurs et recherchent le traitement qui peut leur apporter cette guérison. Or, dans un SDCNC une guérison complète est possible mais ne constitue pas la règle générale. Le soignant et le patient doivent accepter que les objectifs de la prise en charge ne soient pas la guérison mais la

diminution des douleurs afin de les rendre tolérables ou la réduction de l'incapacité fonctionnelle afin de faciliter des activités quotidiennes et professionnelles adaptées ou encore l'amélioration de la qualité de vie afin de réduire les répercussions psychosociales néfastes. L'atteinte de ses objectifs repose sur une prise en charge de longue durée et fait appel à de nombreux acteurs (1,23,31).

1.3.4 Structures de soin impliquées dans la prise en charge des patients présentant un SDCNC

La prise en charge d'un patient présentant un SDCNC est multidimensionnelle et implique donc différents professionnels de santé ainsi que des professionnels en dehors du soin. Les différentes structures impliquées sont organisées au sein d'un parcours de soin stratifié en trois niveaux d'évaluation et de prise en charge du patient. Le patient est orienté à un niveau supérieur si la situation devient trop complexe et passe à un niveau inférieur si la situation se stabilise (1).

- **Niveau 1 :**

C'est le niveau d'évaluation et de prise en charge des patients en ville. On y retrouve l'essentiel des patients présentant un SDCNC et il réalise également le suivi des patients pris en charge dans des structures de niveau supérieur.

Il s'articule autour du médecin traitant et en fonction des besoins les professionnels suivants vont être sollicités : médecin traitant, pharmacien d'officine, infirmier, masseur – kinésithérapeute, enseignant à l'activité physique adaptée (APA), psychologue ou psychiatre, médecins spécialistes selon l'origine des douleurs, assistant social, médecin du travail ou scolaire, médecin conseil de l'assurance maladie (1).

- **Niveau 2 :**

Il s'agit d'équipes polyvalentes rattachées à un établissement de santé qui assurent des consultations d'évaluation et de traitement de la douleur chronique. Elles prennent en charge les patients adressés par le médecin traitant dont la prise en charge n'est pas suffisante en niveau 1. Les patients bénéficient d'une évaluation de leur situation par un médecin de la douleur et sont ensuite soit réorientés au niveau 1 avec un plan de soin coordonné, pris en charge par des spécialistes des structures de niveau 2 ou orientés au niveau 3 (1).

- **Niveau 3 :**

Le niveau 3 correspond aux centres d'évaluation et de traitement de la douleur chronique. Ce sont des équipes polyvalentes rattachées à un établissement de santé. Ils sont sollicités par les structures de niveau 2. Après une évaluation complémentaire et une concertation pluridisciplinaire, les patients peuvent bénéficier d'actes techniques spécifiques (1).

1.3.5 Les outils de la prise en charge

La prise en charge du patient souffrant d'un SDCNC est multidimensionnelle, et associe des traitements médicamenteux, des traitements non médicamenteux, de l'éducation thérapeutique, un accompagnement socioprofessionnel et des approches complémentaires. L'efficacité de certains traitements est en partie soumise à l'influence des expériences antérieures et des connaissances du patient via l'effet placebo ou nocebo.

1.3.5.1 *Effet placebo et nocebo*

Il est important de connaître l'effet placebo car il influence la pratique clinique ainsi que l'interprétation des études cliniques. Il est défini comme un « effet psychologique ou psychophysiologique qui peut accompagner l'administration d'une substance factice, mais aussi de tout médicament ou de toute méthode à visée thérapeutique, quelles que soient leurs propriétés pharmacologiques ou leur spécificité » (30).

Les expériences antérieures du patient ainsi que ses connaissances créent un conditionnement entre un signal et un effet favorable (placebo) ou un effet défavorable (nocebo). Ce signal peut revêtir de nombreuses formes : communication verbale/comportementale du soignant, nature de la relation soignant – patient, environnement social et caractéristiques de la procédure thérapeutique comme la galénique d'un médicament. Lorsque ce signal est de nouveau appliqué, cela génère chez le patient l'attente du même effet qu'il soit positif ou négatif. Plus cette attente sera forte plus l'effet placebo/nocebo de la procédure thérapeutique sera important. Lorsqu'un conditionnement est ancré chez le patient, même la révélation du véritable effet de la procédure thérapeutique n'entrave pas l'effet favorable/défavorable (23).

Cette activité repose sur l'activation de certaines zones du cerveau dont le cortex frontal, le système limbique ainsi que des structures du diencephale et du tronc cérébral comme la substance grise périaqueducule (SGPA). Ces effets sont médiés par le système opioïde endogène et le système dopaminergique impliqué dans le système de la récompense (23).

Dans la pratique clinique, une succession d'expériences négatives dans la prise en charge d'un patient peut donc avoir un effet néfaste important sur les prises en charge ultérieures. Il est donc important qu'un patient souffrant d'un SDCNC reçoive le plus rapidement possible une prise en charge adaptée. Il peut également être intéressant d'utiliser et de renforcer le conditionnement positif lors de la prise en charge des patients car c'est un élément important pour sa réussite (23).

Dans la recherche clinique, l'effet placebo peut représenter une part importante de l'efficacité d'un traitement antalgique. Il faut donc être prudent avant d'attribuer un effet significatif à un traitement. De plus, l'efficacité d'un traitement antalgique peut-être masquée par un effet placebo particulièrement élevé dans le groupe contrôle (23).

1.3.5.2 Traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux utilisés dans la prise en charge du SDCNC sont principalement des antalgiques, des anti-inflammatoires ainsi que des antidépresseurs et des antiépileptiques pour les douleurs neuropathiques. D'autres traitements peuvent être utiles notamment quand la douleur est liée à une pathologie associée. Le tableau 1, résume ces traitements médicamenteux.

Tableau 1 : Traitements médicamenteux du SDCNC

Antalgiques
Antalgiques non opioïdes (Palier 1)
Paracétamol
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et acide acétylsalicylique
Ibuprofène, naproxène, kétoprofène, diclofénac, coxibs, etc
Antalgiques opioïdes « faibles » (Palier 2)
Codéine, tramadol, poudre d'opium
Antalgiques opioïdes « forts » (Palier 3)
Morphine, hydromorphone, oxycodone, fentanyl, buprénorphine
Médicaments des douleurs neuropathiques
Antidépresseurs Imipraminiques
Amitriptyline, clomipramine, imipramine
Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)
Duloxétine, venlafaxine
Antiépileptiques
Gabapentine, prégabaline, carbamazépine

1.3.5.2.1 Antalgiques

1.3.5.2.1.1 Antalgiques non opioïdes (palier 1)

- **Paracétamol**

Le paracétamol est un antalgique non opiacé, antipyrétique, qui n'a pas de propriété anti-inflammatoire significative. Le mécanisme d'action du paracétamol est considéré comme complexe et non totalement élucidé.

L'effet antalgique résulterait à la fois d'une action centrale indirecte sur les récepteurs endocannabinoïdes CB1 conduisant à l'inhibition de la transmission des messages nociceptifs et d'une action périphérique via l'inhibition des cyclooxygénases (39).

Le paracétamol est très bien toléré lorsque les doses thérapeutiques adaptées à la situation du patient sont respectées. La toxicité du paracétamol, principalement hépatique, survient en cas de surdosage. Chez l'adulte la posologie recommandée est de quinze mg/kg par prise toutes les six heures sans dépasser quatre grammes par jour. Le paracétamol a une place importante dans les traitements médicamenteux du SDCNC en raison de sa balance bénéfique – risque favorable. Il est particulièrement adapté pour les douleurs par excès de nociception d'intensité faible à modérée mais son efficacité reste modeste voir même remise en cause dans certaines étiologies comme l'arthrose ou les lombalgies (23,39,40).

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :**

Le terme AINS regroupe plusieurs familles de molécules ayant un mécanisme d'action et des effets similaires, dont anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique. Ils exercent leurs effets en inhibant l'activité cyclooxygénase des enzymes responsables de la synthèse des prostaglandines. Il existe deux isoformes de ces enzymes, COX-1 et COX-2. Les deux isoformes sont inhibées par tous les AINS avec des affinités différentes selon les molécules. La diminution de la production des PGE2 et des PGI2 explique l'essentiel des activités antalgique, anti-inflammatoire et antipyrétique. D'autres mécanismes d'action participeraient à la réduction de la douleur notamment en favorisant le système endocannabinoïde (23,39).

Les AINS ont une place importante parmi les traitements médicamenteux du SDCNC. Ils sont efficaces pour la prise en charge des douleurs légères à modérées et sont plus efficaces que le paracétamol dans certaines étiologies comme l'arthrose sévère. Cependant, en raison de leurs nombreux effets indésirables, troubles gastro-intestinaux, hydroélectriques, cardiovasculaires et rénaux, majorés par les fortes doses et par de longues durées de traitement, et leurs contre-indications, ils doivent être utilisés avec un suivi médical (23).

1.3.5.2.1.2 Antalgiques opioïdes (de pallier 2 et 3)

Les substances opioïdes sont toutes les substances, naturelles ou synthétiques, dont l'effet résulte de leur fixation sur les récepteurs opioïdes. Les récepteurs aux opioïdes sont des RCPG présents dans le système nerveux central et périphérique. Ils fixent des substances endogènes, enképhalines, endorphines et dynorphines, permettant entre autres fonctions de réguler l'amplification et la transmission des informations nociceptives. On distingue deux classes de médicaments opioïdes en fonction de leur activité antalgique. Les molécules et leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 2. Les médicaments opioïdes agissent à plusieurs niveaux du circuit de la douleur afin de diminuer la genèse et la transmission des informations

nociceptives. Dans le système nerveux périphérique ils diminuent la sensibilisation des transducteurs tels que les récepteurs TRPV1. Dans le système nerveux central, ils empêchent la libération des neurotransmetteurs par les fibres présynaptiques et favorisent l'hyperpolarisation des fibres postsynaptiques (23,39).

Tableau 2 : Résumé des caractéristiques des antalgiques opioïdes

Pallier 2	
Codéine	Agoniste complet ; 6 fois moins puissant que la morphine VO ; généralement associée au paracétamol (39)
Tramadol	Agoniste complet ; 5 fois moins puissant que la morphine VO ; propriétés d'inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (39)
Poudre d'opium	Mélange de composition variable contenant principalement de la morphine et de la codéine ; généralement associée au paracétamol (41)
Pallier 3	
Morphine	Agoniste complet ; chef de file des médicaments opioïdes (39)
Hydromorphone	Agoniste complet ; 7,5 fois plus puissant que la morphine VO (39)
Oxycodone	Agoniste complet ; 2 fois plus puissant que la morphine VO (39)
Fentanyl	Agoniste complet ; 100 fois plus puissant que la morphine VO (39)
Buprénorphine	Agoniste partiel ; 30 fois plus puissante que la morphine VO mais soumise à un effet plafond (39)

Les médicaments opioïdes faibles et forts exposent le patient aux mêmes effets indésirables dose-dépendants. Ces médicaments sont plus fréquemment arrêtés à cause de leurs effets indésirables que pour leur manque d'efficacité. Connaître et prévenir l'apparition de ces effets indésirables par un traitement symptomatique ou par des précautions d'emploi est indispensable (41).

Les effets indésirables les plus significatifs sont les effets gastro-intestinaux en raison de leur fréquence importante et de la gêne occasionnée : constipation, nausées et vomissements. Des effets neurologiques sont également décrits comme la sédation ou la somnolence et pouvant aller jusqu'à la présence d'hallucination et d'un coma. De plus l'hyperalgésie induite par les opioïdes due à une sensibilisation des nocicepteurs à la suite de l'exposition à de fortes doses génère d'importantes douleurs qui ne sont pas soulagées par une augmentation des doses

d'opioïdes et peut nécessiter leur arrêt. L'action centrale des opioïdes peut également entraîner une dépression respiratoire pouvant être fatale. Enfin, ce sont l'accoutumance et l'addiction qui sont le plus souvent craintes par les patients. En effet, la prise répétée d'opioïdes peut générer une dépendance physique et un syndrome de sevrage en cas d'arrêt ou de diminution des doses.

Le risque de pharmacodépendance est faible lorsque les opioïdes sont prescrits pour des douleurs aiguës ou des douleurs cancéreuses. Leur utilisation dans la prise en charge du SDCNC a conduit à un changement dans la fréquence d'utilisation et dans la nature des utilisateurs engendrant des comportements de mésusage, d'abus et de pharmacodépendance (42). Ainsi, aux États-Unis entre 2000 et 2015 la consommation de médicaments opioïdes a triplé (43) et les décès dus à une surdose de médicaments opioïdes est passé 1,5 à 5,9 décès pour 100 000 personnes (44). En Europe et notamment en France, la situation est bien moins alarmante mais, on note tout de même un doublement de la consommation entre 2004 et 2017 avec une augmentation de 146% des décès entre 2000 et 2015, soit 3,2 décès pour 1 million de personne. (45). Dans ce contexte, il donc est important de préciser la place des médicaments opioïdes dans la prise en charge du SDCNC et les mesures à prendre pour prévenir les risques d'iatrogénie.

Les opioïdes forts ont une efficacité modérée, réduction de 10 à 30% de l'intensité des douleurs, dans le SDCNC lié à des douleurs arthrosiques des membres inférieurs, une lombalgie chronique réfractaire ou des douleurs neuropathiques périphériques ou centrales. Ils sont cependant inefficaces voire délétères dans le SDCNC lié à une fibromyalgie, une migraine ou des céphalées. Pour les autres étiologies de SDCNC dont on ne dispose pas de données, l'utilité des opioïdes forts est à évaluer au cas par cas (42).

Lors de l'utilisation d'un opioïde dans la prise en charge d'un SDCNC il n'est pas recommandé de poursuivre un opioïde fort au-delà de 3 mois si l'amélioration de la douleur est inférieure à 30 %, ou en l'absence d'amélioration des capacités fonctionnelles ou de la qualité de vie. Il est recommandé de ne pas dépasser 150 mg d'équivalent morphine par voie orale par jour et de privilégier les formes à libération prolongée en dehors de la phase de titration. Il est également recommandé de rechercher des facteurs de risque de mésusage avant toute prescription grâce au test *opioid risk tool* et de rechercher un mésusage lors de chaque renouvellement avec le test *Prescription opioid misuse index*. Face à des signes d'addiction ou de mésusage d'un opioïde, il est recommandé d'orienter le patient vers un addictologue ou un centre d'évaluation et de traitement de la douleur de niveau 3 (42).

1.3.5.2.2 Médicaments des douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques peuvent être résistantes aux traitements antalgiques vu précédemment. Des antidépresseurs et des antiépileptiques constituent souvent la première ligne dans la prise en charge médicamenteuse du SDCNC dû à des douleurs neuropathiques. Cependant, leur prescription nécessite des précautions spécifiques afin de réduire les effets indésirables et leur impact ainsi que de maintenir la motivation du patient à prendre les traitements.

- **Antidépresseurs**

Parmi les antidépresseurs ayant montré une efficacité dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, on retrouve les antidépresseurs imipraminiques avec l'amitriptyline, la clomipramine et l'imipramine ainsi que les IRSNA avec la duloxétine et la venlafaxine. L'action antalgique reposerait essentiellement sur l'inhibition de la recapture des monoamines renforçant ainsi l'effet inhibiteur qu'elles exercent sur la transmission des informations nociceptives. Les douleurs chroniques étant fréquemment associées à une dépression, les antidépresseurs peuvent également agir sur la composante émotionnelle de la douleur. Ces médicaments peuvent engendrer des effets indésirables importants notamment lors de l'initiation. Il s'agit principalement de troubles digestifs, atropiniques, neurologiques cardiovasculaires, métaboliques et sexuels (23,31,39).

- **Antiépileptiques**

Selon l'étiologie responsable de la douleur neuropathique certains antiépileptiques peuvent également présenter une efficacité comme la gabapentine, la prégabaline, et la carbamazépine. Ils agissent sur les canaux ioniques diminuant ainsi la transmission des informations nociceptives. Les antiépileptiques présentent de larges profils d'effets indésirables différents selon les molécules dont des troubles neuropsychiques, cardiovasculaires, sexuels, métaboliques et également des risques de mésusage et de pharmacodépendance (23,31,39).

1.3.5.3 Traitements non médicamenteux

1.3.5.3.1 Traitements techniques

Il existe divers traitements techniques dont les principes se basent sur la physiologie de la douleur. Ces techniques peuvent être non invasives ou invasives. Elles nécessitent alors une prise en charge pluriprofessionnelle au sein d'un centre de la douleur.

Parmi les techniques non invasives on retrouve la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dont le principe est de provoquer une stimulation électrique dans les tissus superficiels du cortex cérébral modulant ainsi l'activité de diverses structures impliquées dans la douleur (23). Cette technique a montré des résultats positifs dans la prise en charge des douleurs neuropathiques (46,47). La neurostimulation transcutanée (TENS) pourrait également aider certains patients à soulager leur douleur neuropathique en envoyant une stimulation électrique au travers de la peau. L'efficacité est avérée dans la prise en charge des lombalgies chroniques mais peu concluante dans d'autres indications (48–50). L'acupuncture peut également avoir un intérêt lorsqu'elle est pratiquée dans des bonnes conditions de sécurité en raison de sa bonne tolérance et de son efficacité dans certaines pathologies (51).

1.3.5.3.2 Thérapies physiques et réadaptatives

Les thérapies physiques et réadaptatives sont prescrites par le médecin lorsqu'il estime qu'elles peuvent être utiles et en l'absence de contre-indication. Elles impliquent différents acteurs et pratiques. Elles ont pour but de soulager la douleur et de réduire les incapacités fonctionnelles des patients. En fonction de l'origine des douleurs et du handicap du patient certaines pratiques sont indiquées et d'autres contre-indiquées. C'est au médecin en coordination avec le praticien de déterminer le plan de soin (23).

1.3.5.3.3 Thérapies psychocorporelles et psychothérapies

Les thérapies psychocorporelles et les psychothérapies prennent en compte l'interaction entre le corps et l'esprit et cherchent à améliorer la qualité de vie du patient en harmonisant la relation entre les deux.

Les thérapies psychocorporelles harmonisent la relation corps – esprit en s'intéressant aux sensations somatiques du patient. Elles comportent les techniques de relaxation telle que la sophrologie, l'hypnose, l'autohypnose et la méditation de pleine conscience.

Les psychothérapies harmonisent la relation corps – esprit en s'intéressant aux mécanismes psychologiques inconscients et conscients qui entretiennent la douleur. Elles comprennent notamment les psychothérapies psychanalytiques et les thérapies comportementales et cognitives.

Ces thérapies interviennent dans le cadre d'une prise en charge médicale lorsqu'après une évaluation complète de la situation du patient, le médecin estime qu'elles peuvent avoir un bénéfice pour celui-ci. Il est important d'expliquer au patient la nature du SDCNC afin qu'il

comprene que la prescription d'approches psychologiques n'implique pas un doute quant à la véracité de ses douleurs (23).

1.3.5.3.4 Education thérapeutique

La HAS définit l'éducation thérapeutique du patient (ETP) comme un « processus continu, dont le but est d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique » (52). L'objectif est de réduire la fréquence et la gravité des rechutes, des complications et des répercussions de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie du patient et de réduire les recours aux consultations et hospitalisations. Cet objectif est atteint en développant les compétences d'autogestion du patient concernant les problèmes liés à sa maladie.

Dans le cadre d'un SDCNC, on cherchera à diminuer la fréquence et la gravité des épisodes douloureux en identifiant les facteurs favorisant la douleur et en apprenant à les éviter. On cherchera également à diminuer les effets iatrogènes des traitements en optimisant leur utilisation par l'apprentissage du rôle de chaque traitement, de leurs bénéfices ainsi que leurs risques. On cherchera enfin à diminuer les répercussions sociales, professionnelles et psychologiques en comprenant et en acceptant la maladie ainsi qu'en trouvant des solutions d'adaptation aux problèmes quotidiens qu'elle pose.

Ces compétences et connaissances sont dispensées à l'aide de programmes permettant une collaboration entre soignants et patients où chacun apporte son expérience de la maladie. Ainsi à partir des besoins du patient et de son niveau de connaissance, le soignant l'aide à acquérir des compétences basées sur des données scientifiques validées. Le patient devient acteur de sa prise en charge (23,52).

1.3.5.3.5 Accompagnement socioprofessionnel

Le SDCNC engendre des répercussions importantes sur les activités quotidiennes du patient, sa vie sociale, son activité professionnelle ainsi que sur sa situation économique et administrative. La prise en charge du patient passe donc par l'adaptation du mode de vie du patient à son handicap. Différents acteurs existent et le recours précoce à leurs services améliore la prise en charge du patient (23). Parmi les différents acteurs sociaux, on retrouve le médecin du travail et le médecin conseil de l'assurance maladie qui peuvent adapter l'activité professionnelle du patient grâce à diverses mesures comme le mi-temps thérapeutique, l'aménagement du poste et l'accompagnement au changement de poste. On retrouve aussi les ergothérapeutes qui vont concevoir un environnement adapté à l'activité professionnelle du patient et à son handicap.

L'assistant social va pouvoir évaluer la situation du patient, l'orienter vers les services administratifs adaptés et l'accompagner dans ses démarches. Enfin, la maison départementale pour les personnes handicapées (MDPH) permet d'obtenir la reconnaissance en qualité de travailleur handicapé (RQTH), aide à la reconversion professionnelle et peut décider du versement d'une pension d'invalidité.

1.3.5.3.6 Approches complémentaires et alternatives

La médecine traditionnelle occidentale se présente comme la médecine expérimentale et rationnelle qui fonde ses pratiques sur les données scientifiques les plus solides et les plus actuelles. Cette médecine reconnaît à ce titre des pratiques et des traitements qu'elle inclue dans des recommandations de prise en charge. Ainsi, toutes les pratiques et traitements qui ne sont pas reconnus et recommandés par la médecine traditionnelle occidentale sont, de son point de vue, des médecines alternatives ou complémentaires. Alternatives lorsqu'elles se présentent comme plus appropriées que la médecine traditionnelle occidentale et qu'elles se substituent à elle. Complémentaires lorsqu'elles se présentent comme des suppléments accompagnant la prise en charge traditionnelle occidentale (30,53). On peut différencier plusieurs types de médecines complémentaires et alternatives, parmi lesquelles on retrouve les médecines intégrales qui sont des disciplines complètes qui théorisent le concept de maladie, de diagnostic et de traitement selon une philosophie propre. Les médecines traditionnelles chinoises et indiennes, l'ayurveda, en sont les meilleurs exemples. L'homéopathie et la naturopathie en sont également.

On retrouve également, les médecines dites naturelles qui utilisent des substances actives d'origine naturelle pour traiter des pathologies. Les médecines corporelles basées sur la théorie que toutes les parties du corps sont interdépendantes et que la manipulation d'une zone spécifique peut soulager un trouble de nature distincte. La chiropraxie et certaines pratiques d'ostéopathie en font partie (53). On retrouve enfin les médecines énergétiques basées sur la croyance qu'une énergie vitale universelle réside en toute chose et qu'une perturbation de celle-ci peut engendrer des pathologies. La magnétothérapie ou le reiki en sont des exemples (53).

Le soignant ne doit pas juger ces pratiques complémentaires ni débattre de leur pertinence scientifique avec le patient car cela conduirait le patient à se fermer et à cacher son recours à ces thérapies. L'ouverture d'esprit du soignant permet d'instaurer une relation de confiance amenant le patient à se confier sur l'utilisation qu'il en fait. Connaître les comportements de santé du patient permet de mieux comprendre ses besoins et de juger si ces thérapies peuvent

présenter un risque pour lui. L'effet placebo, dont l'intensité dépend de l'attente du patient, du comportement du soignant et de la relation créée entre eux, représente une composante importante du soulagement des patients présentant un SDCNC. C'est pourquoi certaines de ces thérapies complémentaires, même si elles n'ont pas de fondement scientifique, présentent un intérêt dans la prise en charge car elles optimisent l'utilisation de l'effet placebo pour soulager le patient et présentent pas/peu de risque d'effets indésirables (53).

2 CANNABIS ET CANNABIDIOL (CBD)

2.1 LE CANNABIS

2.1.1 Dénomination du Cannabis

Le CBD est l'un des composants du cannabis dont la dénomination scientifique est *Cannabis sativa* L., 1753. Sa taxonomie est schématisée dans la figure 9.

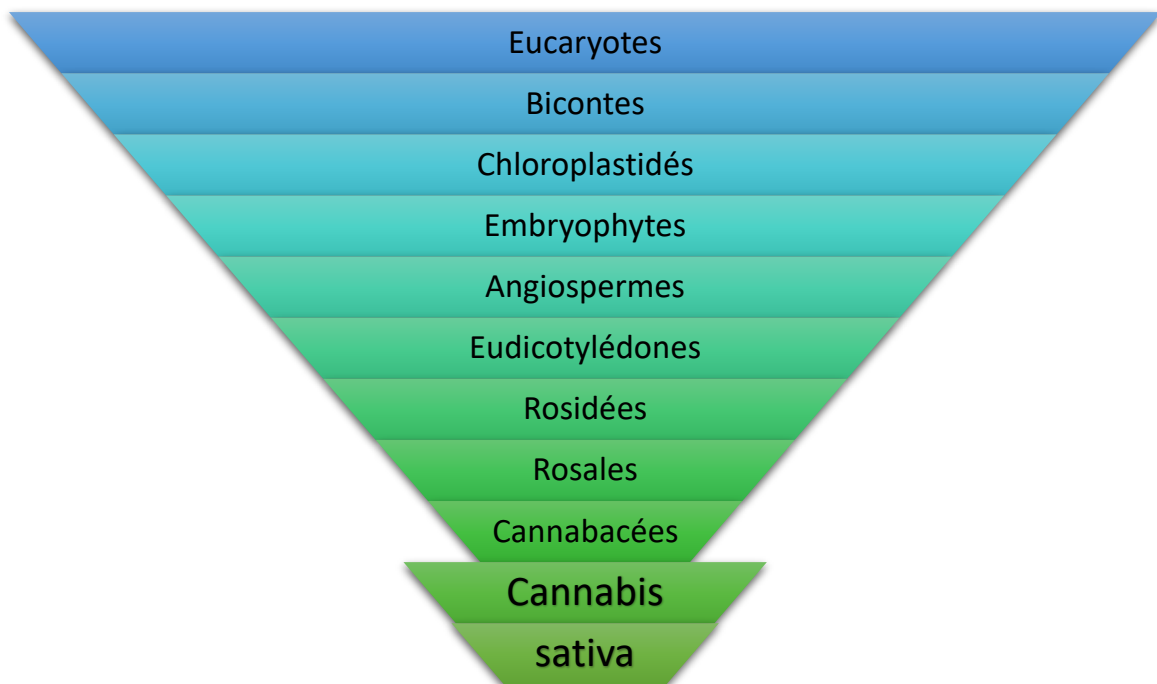


Figure 9 : Taxonomie *Cannabis sativa* L., 1753

Le genre Cannabis est monospécifique. Néanmoins, depuis sa culture par l'homme, la plante *Cannabis sativa* a été soumise à de multiples sélections en fonction de son utilisation et des zones géographiques dans lesquelles elle a été implantée. Pour cette raison, il existe de nombreuses sous-espèces et variétés aux génotypes et aux propriétés différentes (54,55).

On classe les différentes sous-espèces et variétés en deux types. Il y a en effet, les cannabis industriels de type fibre ou oléagineux dont la teneur totale en Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC) et en acide tétrahydrocannabinolique (ATHC) est inférieure à 0,3% et dont la teneur en CBD et en acide cannabidiolique (ACBD) est élevée. Ces plantes sont cultivées pour la production de papier, de textile et d'huile extraite à partir des graines. Il existe également les cannabis à résine dont la teneur totale en ATHC et THC est supérieure à 0,3% et qui sont cultivés pour la production de drogue (55).

En raison de sa riche histoire on retrouve de nombreux noms vernaculaires et appellations populaires en fonction de la zone géographique, de la partie de plante ou de son usage. En France, on retrouve les dénominations suivantes, résumées dans le tableau 4 :

Tableau 3 : Dénominations vernaculaires de *Cannabis sativa*

Français	Latin
Chanvre	Cannabis
Cultivé	Sativa
Indien	Indica
Sauvage	Ruderalis

Différents produits issus du cannabis possèdent des noms populaires variés. Ainsi, les mélanges de feuilles et de sommités fleuries qui ont un taux de THC moyen de 15% peuvent porter les noms suivants : « herbe », « marijuana », « weed », « beuh ». La résine obtenue à partir des sommités fleuries qui peut contenir jusqu'à 60% de THC est généralement nommée : « haschich », « hasch » ou « shit » (56,57).

2.1.2 Description physique de la plante

Cannabis sativa est une plante herbacée annuelle et dioïque. L'aspect de la plante peut varier selon le type, l'environnement et la méthode de culture. Les plants destinés à la production de fibre sont hauts, peu ramifiés avec une tige peu ligneuse alors que les plants destinés à la production de drogue sont fortement ramifiés et possèdent donc davantage de têtes florales. Les plantes mâles et femelles sont similaires avant la maturation sexuelle. Ensuite, elles présentent des aspects différents. L'aspect général des plantes mâles est plus frêle, la tige est plus mince, plus haute et possède moins de ramification. Les feuilles sont également moins larges (5,54,55,58).

La tige de *Cannabis sativa* est verte avec un port dressé simple et de hauteur variable selon le type. Elle mesure généralement entre un à dix mètres. Selon le type, elle peut être peu ou très ramifiée et plus ou moins ligneuse (54,55).



- | | | | |
|---|--|----|---|
| A | Inflorescence de la plante mâle (à étamines) | 7 | Fleur à pistil mettant en évidence l'ovaire (section longitudinale) |
| B | Plante femelle (à pistil) fructifère | 8 | Graine (akène ^A) avec bractée |
| 1 | Fleur à étamines | 9 | Graine sans bractée |
| 2 | Étamine (anthère et filament court) | 10 | Graine (vue latérale) |
| 3 | Étamine | 11 | Graine (coupe transversale) |
| 4 | Grains de pollen | 12 | Graine (coupe longitudinale) |
| 5 | Fleur à pistils avec bractée | 13 | Graine sans péricarpe (pelée) |
| 6 | Fleur à pistils sans bractée | | |

Figure 10 : *Cannabis sativa* L., 1753

[Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Cannabis_sativa, consultée le 21/09/2023]

Les feuilles du cannabis sont caractéristiques. Ces sont des feuilles composées palmées possédant un long pétiole comme on peut le voir sur la figure 10. Les folioles sont lancéolées avec une base atténuée et un sommet aigu. Les bords sont dentés. Les feuilles sont pubescentes, recouvertes sur les deux faces de deux types de poils appelés trichomes. C'est au sein de ces structures que les cannabinoïdes sont produits et stockés (5,54,55,58).

Cannabis sativa est une espèce dioïque et allogame. Il existe donc des fleurs staminées, mâles, et des fleurs pistillées, femelles. Les fleurs pistillées groupées en panicules axillaires sont accompagnées de bractées foliacées. L'ovaire est constitué de deux carpelles fusionnés en une seule loge donnant un akène simple ovoïde appelé chènevis. Les bractées des fleurs femelles présentent une forte densité en trichomes glandulaires produisant, stockant et sécrétant les phytocannabinoïdes (5,54,55,58).

2.2 LES PHYTOCANNABINOÏDES

Cannabis sativa contient de nombreux composés différents :

- Des composés phénoliques qui sont un vaste ensemble de molécules comprenant dans leur structure un ou plusieurs groupements phénol, issus exclusivement de la voie des polyacétates ou de la voie de l'acide shikimique et dépourvus de dérivé azoté.
- Plus d'une centaine de terpénoïdes tous issus de précurseurs obtenus par condensation « tête-à-queue » d'un nombre variable d'unités isopréniques. Ces unités isopréniques sont l'isopenténylpyrophosphate (IPP) et le diméthylallylpyrophosphate (DMAPP) et sont issus de la voie du mévalonate (MVA) et/ou de la voie du phosphate de méthylérythritol (MEP). L'assemblage de ces unités isopréniques forment donc les précurseurs des différentes classes de terpénoïdes :
 - IPP + DMAPP → géranylpyrophosphate (GPP), précurseur des monoterpènes
 - GPP + IPP → farnésylpyrophosphate (FPP), précurseur des sesquiterpènes
 - FPP + IPP → géranylgéranylpyrophosphate (GGPP), précurseur des diterpènes

Ces précurseurs subissent ensuite une succession de réactions chimiques classiques conduisant à chaque terpénoïde. Ces composés sont notamment responsables de l'odeur caractéristique du cannabis mais ont peu d'intérêt pharmacologique (55).

Au niveau de la résine des trichomes glandulaires, on retrouve plus de 80 composés terpénophénoliques plus communément appelés cannabinoïdes. Ils sont spécifiques de *Cannabis sativa* et présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés sont absents du fruit, présents à l'état de trace au niveau de la tige et des racines (<0,1%), présents en petite quantité dans les feuilles (1 à 2%) et en grande quantité au niveau des bractées et du périanthe des fleurs pistillées du cannabis (≈ 10 à 12%) (54,55).

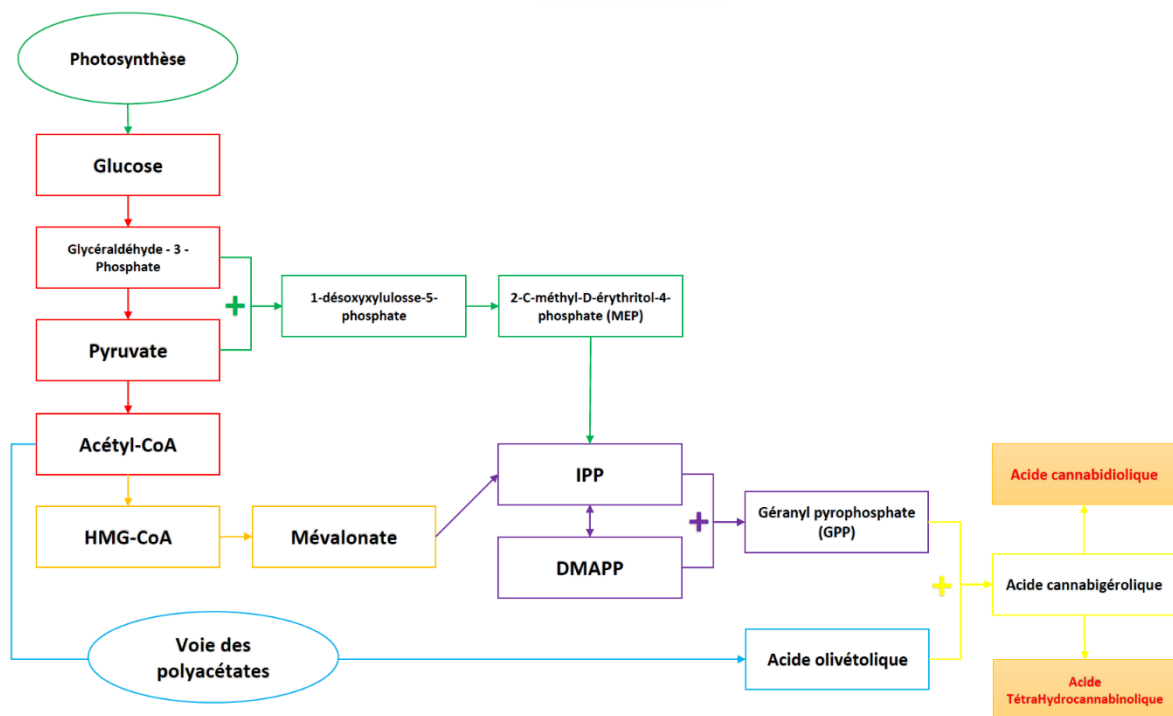


Figure 11 : Métabolisme des phytocannabinoïdes au sein de Cannabis sativa

Ces composés terpénophénoliques sont issus de la condensation d'un terpénoïde, le géranylpyrophosphate (GPP), et d'un phénol, l'acide olivétolique (Fig. 11). Dans la plante, ils sont produits sous la forme d'acides carboxyliques, pharmacologiquement peu actifs mais dont la décarboxylation donne les substances actives. Cette décarboxylation est catalysée par la chaleur, la lumière et des conditions alcalines (55,59). Selon leur structure, on classe les cannabinoïdes en plusieurs groupes :

- **Groupe de l'acide cannabigérolique (ACBG)** : premier composé issu de la voie de synthèse des cannabinoïdes. Il est le précurseur de la synthèse des autres cannabinoïdes d'intérêt. Il est quantitativement peu présent dans la plante car il est rapidement métabolisé en d'autres cannabinoïdes (58).
- **Groupe de l'acide cannabidiolique (ACBD)** : Après décarboxylation il donne le cannabidiol (CBD), molécule étudiée au sein de ce mémoire. Il est quantitativement l'un des deux principaux cannabinoïdes avec l'ATHC. Les gènes qui codent les enzymes responsables de la production d'ACBD et de d'ATHC sont codominants, ce qui signifie que plus une enzyme est exprimée moins l'autre le sera. Donc plus la concentration en ACBD est importante dans la plante moins la concentration en ATHC est importante (58).

- **Groupe de l'acide Δ 9-tétrahydrocannabinolique (ATHC)** : Après décarboxylation, il donne le Δ 9-tétrahydrocannabinol (THC), qui est la principale molécule responsable des effets psychoactifs du cannabis chez l'homme (58).
- **Groupe de l'acide Δ 8-tétrahydrocannabinolique** : C'est un produit de dégradation de l'ATHC qui après décarboxylation donne le Δ 8-tétrahydrocannabinol qui possède les mêmes propriétés psychoactives que le THC (58).
- **Groupe de l'acide cannabinoïque (ACBN)** : Ce sont des produits de l'oxydation de l'ATHC et de l'ACBD ne possédant pas d'activité pharmacologique d'intérêt (58).
- Il existe d'autres cannabinoïdes issus de l'acide varinolique possédant ainsi une chaîne propyl. Ce sont le tétrahydrocannabivarinol (THCV) et le cannabivarinol (CBDV). Ils ont des propriétés pharmacologiques différentes des cannabinoïdes à chaîne pentyl (58).

2.3 CANNABIDIOL (CBD)

2.3.1 Données physicochimiques

Le CBD est un composé lipophile, insoluble dans l'eau mais soluble dans les alcools et les solvants organiques peu polaires ou apolaires. C'est un composé peu volatil (54,60,61) (Fig. 12).

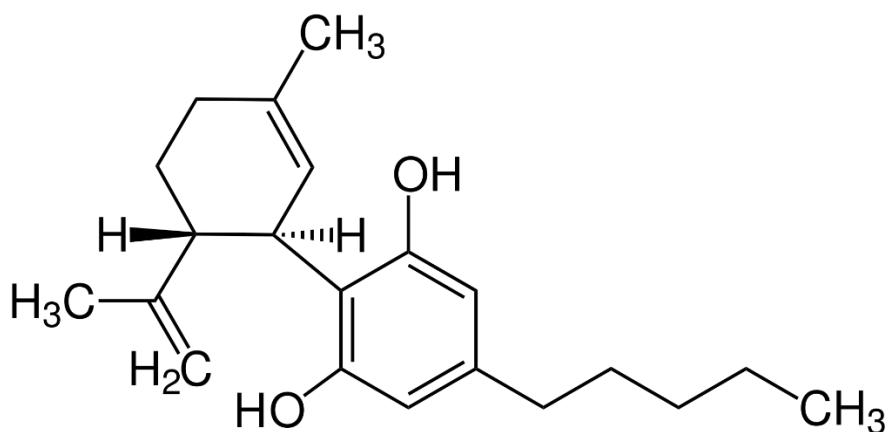


Figure 12 : Formule développée du cannabidiol

[Source : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cannabidiol>, consultée le 04/09/2023]

2.3.2 Obtention du cannabidiol

Le CBD, disponible sous forme liquide ou de poudre, peut être obtenu par synthèse ou par extraction – purification. Il n'existe pas encore de monographie du cannabidiol à la Pharmacopée Européenne mais la rédaction est en cours. Quel que soit le procédé d'obtention du CBD, lorsque celui-ci est utilisé comme matière première à usage pharmaceutique, son taux de pureté doit être supérieur à 98%, présenter un taux de THC inférieur à 0,15% et la teneur en solvant résiduel doit être contrôlée (14).

Le CBD peut être obtenu par extraction et purification (Fig. 13). En effet, des variétés standardisées de *Cannabis sativa* sont mises en culture dans un environnement contrôlé, sous serre ou en intérieur, afin de pouvoir mieux maîtriser le rapport TCH/CBD, la présence d'impureté et de micro-organismes. La plante est ensuite pulvérisée et la poudre obtenue est traitée par la chaleur ce qui catalyse la décarboxylation de l'ACBD en CBD. Le CBD est ensuite extrait soit de manière conventionnelle par macération alcoolique soit grâce à la technique du CO₂ supercritique. La procédure d'hivernage permet ensuite d'éliminer des cires de l'extrait huileux. Une chromatographie va, enfin, permettre la purification du CBD. Cette technique présente l'avantage d'être peu coûteuse. Cependant, la qualité est variable selon les procédés d'extraction – purification mis en œuvre et le produit obtenu peut encore contenir des impuretés dont des solvants résiduels et du THC (14,62).

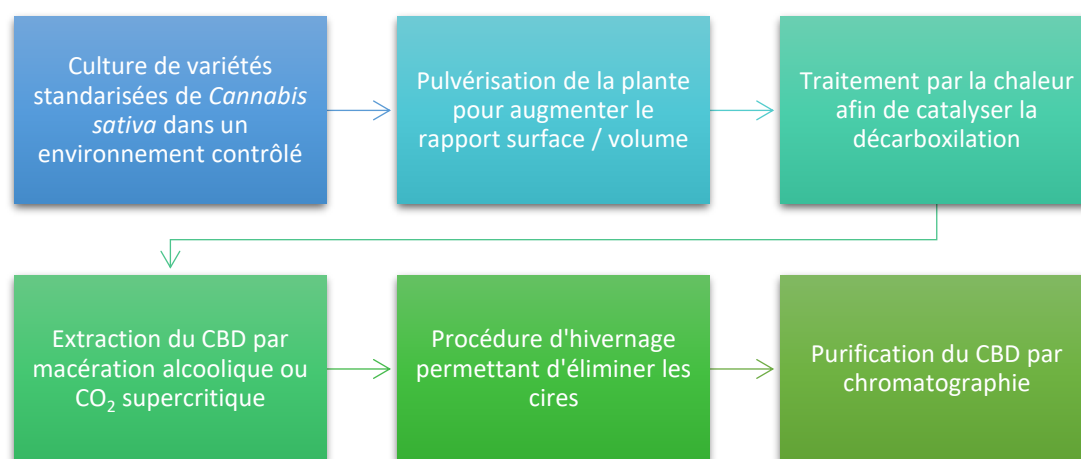


Figure 13 : Procédure d'extraction du CBD

Le CBD peut également être obtenu par synthèse chimique à partir du limonène ou par des procédés biotechnologiques par culture OGM via des levures génétiquement modifiées. La synthèse du CBD permet d'obtenir un produit pur à plus de 99,5%, sans solvant résiduel ni THC. Le produit ainsi obtenu est stable, parfaitement liposoluble, inodore et insipide. Cependant, cette synthèse a un coût très élevé (14).

2.4 LEGISLATION DU CANNABIS ET DU CBD

La législation française et européenne sur les produits à base de CBD paraît complexe et fluctuante même pour les acteurs du marché. De ce fait, le consommateur peut trouver une multitude de produits contenant du CBD qui n'ont aucun statut légal, aucune norme de qualité et donc aucune garantie de sécurité quant aux risques de sa consommation.

La législation du cannabis est fluctuante car elle est soumise à trois enjeux majeurs aux objectifs parfois divergents. Des enjeux économiques avec le développement des filières agricoles, industrielles et commerciales. Des enjeux de santé publique avec la prévention des maladies liées à la consommation du cannabis et de ses dérivés. Des enjeux sécuritaires avec la nécessité de lutter contre la consommation et les trafics de stupéfiants.

Le CBD est extrait à partir de *Cannabis sativa*, plante soumise au droit des stupéfiants. De ce fait la législation du CBD et des produits qui en contiennent sont également soumis au droit des stupéfiants. A cela s'ajoute les réglementations relatives au statut juridique du produit contenant du CBD. Selon si le produit est un médicament, une denrée alimentaire ou un cosmétique il sera respectivement soumis aux réglementations des médicaments, des denrées alimentaires ou des cosmétiques. Il est pour cela intéressant d'étudier l'évolution de la législation relative à la plante *Cannabis sativa* avant de s'attarder sur les réglementations spécifiques à chaque statut de produit.

2.4.1 Evolution de la législation

De 1956 à 2004 la législation du cannabis est encadrée par l'article R. 5181 du code de la santé publique (63) qui stipule que :

« Sont interdits la production, la mise sur le marché, l'emploi et l'usage :

- 1° Du cannabis, de sa plante et de sa résine, des préparations qui en contiennent ou de celles qui sont obtenues à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine ;
- 2° Des tétrahydrocannabinols, à l'exception du delta 9-tétrahydrocannabinol de synthèse, de leurs esters, éthers, sels ainsi que des sels des dérivés précités et de leurs préparations.

[...] Cependant, [...] les ministres [...] peuvent, par arrêté conjoint, autoriser la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale de variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes. »

Cet article est complété par l'arrêté d'application du 22 août 1990 (64) qui ajoute :

« Au sens de l'article R. 5181 du code susvisé, sont autorisées la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale (fibres et graines) des variétés de Cannabis sativa L. répondant aux critères suivants :

- La teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol de ces variétés n'est pas supérieure à 0,20 % »

Durant cette période, l'utilisation du CBD issu de la plante ainsi que la vente ou la consommation de fleurs et de feuilles sont donc interdites. Seule l'utilisation industrielle et le commerce des fibres et des graines sont autorisés à condition de respecter le taux limite de THC. On remarque également que la consommation et la commercialisation de THC de synthèse ne sont pas interdites par la loi, cela dans le but de permettre le développement de médicament en contenant (65).

En 2004, l'article R. 5181 du code de la santé publique est abrogé et remplacé par l'article R. 5132-86 du code de la santé publique (66) qui stipule dans sa version actualisée en 2013 :

« I. - Sont interdits la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi :

- 1° Du cannabis, de sa plante et de sa résine, des produits qui en contiennent ou de ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine ;
- 2° Des tétrahydrocannabinols, à l'exception du delta 9-tétrahydrocannabinol, de leurs esters, éthers, sels ainsi que des sels des dérivés précités et de produits qui en contiennent.

II. - Des dérogations aux dispositions énoncées ci-dessus peuvent être accordées aux fins de recherche et de contrôle ainsi que de fabrication de dérivés autorisés par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

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.

III. - Ne sont pas interdites les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi, lorsqu'elles portent sur des spécialités pharmaceutiques contenant l'une des substances mentionnées aux 1° et 2° du présent article et faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en France [...] »

Au 2° la mention « de synthèse » du précédent article a disparu, ce qui crée à ce moment-là un flou juridique sur la légalité de la production et de la consommation de THC pure pour un usage récréatif. Cela sera rectifié par le décret du 17 février 2022 qui mentionnera l'interdiction de tous « Les tétrahydrocannabinols, naturels ou synthétiques » (65).

Durant la période de 2004 à 2021, l'utilisation du CBD issu de la plante ainsi que la vente ou la consommation de fleurs et de feuilles sont toujours interdites. L'utilisation industrielle et le commerce des fibres et des graines sont autorisés à condition de respecter le taux limite de THC. La production et la consommation de THC pure sont théoriquement autorisées.

En 2014, deux entrepreneurs fondent la marque Kanavape® qui vend des cartouches de vapotage à base de CBD. Le CBD est alors interdit car il est obtenu à partir du cannabis. Une polémique reprise par les politiques et les médias s'en suit et les cofondateurs de l'entreprise vont être inculpés puis condamnés pour trafic de stupéfiant et pratique illégale de la pharmacie. Ils vont donc saisir la cour de justice de l'union européenne (CJUE) quant à la conformité au droit européen de l'arrêté du 22 août 1990 (67). Celle-ci rend son arrêt le 19 novembre 2020 (68). Selon elle, l'interdiction de la vente de CBD par l'Etat français est une atteinte à la libre circulation des marchandises, principe fondateur de l'union européenne (UE). En retour, la France publie le 30 décembre 2021 un nouvel arrêté (69) portant application de l'article R. 5132-86 du CSP et abrogeant l'arrêté du 22 août 1990.

« Article 1 :

I. - En application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique, sont autorisées la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale des seules variétés de Cannabis sativa L., dont la teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol n'est pas supérieure à 0,30 % et qui sont inscrites [...].

Les fleurs et les feuilles sont produites à partir de plantes issues de semences certifiées. La vente de plants et la pratique du bouturage sont interdites.

Seuls des agriculteurs actifs au sens de la réglementation européenne et nationale en vigueur peuvent cultiver des fleurs et des feuilles de chanvre.

II. - Les fleurs et les feuilles des variétés mentionnées au I ne peuvent être récoltées, importées ou utilisées que pour la production industrielle d'extraits de chanvre. Sont notamment interdites la vente aux consommateurs de fleurs ou de feuilles brutes sous toutes leurs formes, seules ou

en mélange avec d'autres ingrédients, leur détention par les consommateurs et leur consommation.

L'achat de fleurs et de feuilles de chanvre produites sur le territoire français fait l'objet d'un contrat écrit entre producteur et acheteur. Le contrat comporte des informations sur le volume et le prix des produits. Le contrat peut comporter des informations sur la qualité attendue des produits. Le contrat est conclu avant le début de la campagne de production.

III. - La teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol des extraits de chanvre, ainsi que des produits qui les intègrent, n'est pas supérieure à 0,30 % [...]

Article 3 :

L'arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique pour le cannabis est abrogé. »

Cet arrêté est complété par le décret du 17 février 2022 (70) relatif au cannabis à usage médical qui modifie l'article R. 5132-86.

« Article 2 :

L'article R. 5132-86 du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes :

I.-La production, y compris la culture, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition et l'emploi sont interdites lorsqu'elles portent sur :

- 1° Le cannabis, sa plante et sa résine, les produits qui en contiennent ou ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, sa plante ou sa résine ;
- 2° Les tétrahydrocannabinols, naturels ou synthétiques, leurs esters, éthers, sels ainsi que les sels des dérivés précités et les produits qui en contiennent.

II.-Les opérations mentionnées au I peuvent être autorisées lorsqu'elles portent sur des médicaments au sens de l'article L. 5111-1, contenant l'une des substances mentionnées aux 1° et 2° du I [...].

Article 3 :

I.-Le deuxième alinéa du II de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique est supprimé.

II.-Après l'article R. 5132-86 du code de la santé publique, il est ajouté un article R. 5132-86-1 ainsi rédigé :

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 ou de produits contenant

de telles variétés sont autorisées par arrêté des ministres chargés de l'agriculture, des douanes, de l'industrie et de la santé. »

De 2021 à 2022, l'utilisation du CBD est donc autorisée en tant qu'extrait de chanvre, à condition de respecter le taux limite de THC et les réglementations spécifiques au statut de chaque produit. La vente ou la consommation de fleurs ou de feuilles sont cependant toujours interdites aux particuliers. L'utilisation industrielle et le commerce des fibres et des graines sont toujours autorisés à condition de respecter le taux limite de THC. L'utilisation du THC est, quant à elle, interdite sauf dans le cas des médicaments autorisés.

Des entreprises vont contester l'interdiction de la vente au public de fleurs et feuilles de *Cannabis sativa* et saisir le conseil d'état. Le 24 janvier 2022, celui-ci décide de suspendre cette interdiction puis un an plus tard, le 29 décembre 2022, annule les deux alinéas du II de l'arrêté du 30 décembre 2021 (71).

Il en découle l'état actuel de législation relative à *Cannabis sativa*. La culture, l'utilisation industrielle et commerciale de toutes les parties de la plante de chanvre sont autorisées sous les conditions suivantes :

- La plante de chanvre doit avoir une teneur en THC < 0,3%.
- Les variétés de plantes autorisées sont inscrites dans des catalogues officiels.
- Seules les semences certifiées peuvent être utilisées.
- La vente de plants et le bouturage sont interdits.
- Seuls les agriculteurs actifs au sens de la réglementation européenne et nationale peuvent cultiver des fleurs et des feuilles de chanvre.

Désormais, il n'est plus obligatoire pour les agriculteurs d'avoir préalablement conclu un contrat écrit avec l'acheteur des fleurs et des feuilles avant de pouvoir débiter la production. Les fleurs et les feuilles brutes peuvent être récoltées, importées ou utilisées pour la vente aux consommateurs. Leur détention et leur consommation par la population sont autorisées.

2.4.2 Statut du CBD et des produits qui en contiennent

Le CBD, quel que soit sa concentration n'est pas considéré comme un stupéfiant. Les produits qui en comportent doivent se conformer aux réglementations propres au statut du produit en question. Cependant, tous les produits qui contiennent du CBD, quelques soient leur statut, doivent avoir une teneur en THC inférieure à 0,3 % sans quoi ils sont considérés comme des stupéfiants. Selon le statut du produit, des réglementations plus strictes peuvent exiger une teneur en THC plus faible que 0,3 %.

Ainsi, pour les produits thérapeutiques, les médicaments contenant du CBD disposant d'une AMM sont autorisés. Les préparations magistrales contenant du CBD, en tant que médicament, sont autorisées.

Concernant les denrées alimentaires, selon la législation européenne, « Tout aliment n'ayant pas été consommé de manière significative en Europe avant mai 1997 est considéré comme un nouvel aliment. » (72). La commission européenne (CE) est chargée d'autoriser ou non ces nouveaux aliments et de les inscrire sur la liste des nouveaux aliments autorisés dans les cas où l'aliment ne présente aucun risque pour la santé et que l'utilisation prévue de l'aliment n'entraîne pas un déséquilibre nutritionnel. Pour l'aider à statuer sur ces nouveaux aliments, la CE peut demander à l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) d'évaluer les risques pour la santé que représentent ces aliments sur la base d'arguments scientifiques (72). Si le nouvel aliment est autorisé par la CE, celui-ci peut être commercialisé sur l'ensemble du marché européen. Selon ces prérogatives, le CBD est donc considéré comme un nouvel aliment. La CE l'a soumis à une évaluation de l'EFSA afin de décider de son éventuelle autorisation et de pouvoir *in fine* être commercialisé en Europe en tant que denrée alimentaire. Or, le 1^{er} mai 2023, une vingtaine de dossiers de demande d'autorisation du CBD ont été transmis à l'EFSA qui a pour le moment décidé de suspendre les évaluations pour la raison suivante : « Nous avons identifié plusieurs dangers potentiels liés à la consommation de CBD et nous avons établi que les nombreuses lacunes dans les données disponibles concernant ces effets sur la santé devraient être comblées avant que ces évaluations puissent se poursuivre. » (73). Pour reprendre son évaluation l'EFSA attend donc plus de données concernant les effets du CBD sur le foie, le tractus gastro-intestinal, le système endocrinien, le système nerveux, le bien-être psychologique et la reproduction (73). Par conséquent en France, il est strictement interdit de commercialiser des aliments ou des compléments alimentaires contenant du CBD. Les produits à base de CBD répondant à la définition d'une denrée alimentaire commercialisés en France sont illégaux. De la même façon les aliments pour animaux contenant du CBD sont interdits. En revanche, les graines de chanvre et les produits qui en dérivent comme l'huile de graine de chanvre ou la farine de graine de chanvre qui ne contiennent quasiment pas de CBD ainsi que les feuilles destinées à effectuer des infusions aqueuses ont un historique de consommation avant 1997 et peuvent donc être commercialisés comme denrées alimentaires. Les graines de chanvre et l'huile qui en est issue doivent cependant se soumettre à des teneurs en THC plus stricte : respectivement 0,0003 % et 0,00075 % (74).

En ce qui concerne les produits cosmétiques la réglementation européenne a établi des listes de substances interdites ou dont la concentration est limitée au sein des produits cosmétiques (75). Le CBD n'en faisant pas partie et étant présent dans l'inventaire européen des ingrédients cosmétiques autorisés CosIng (76), il est autorisé dans les produits cosmétiques sous forme synthétique ou d'extrait standardisé purifié. Aujourd'hui les huiles de CBD retrouvées dans les commerces et pharmacies ont le statut de cosmétique et sont donc légalement destinées à être appliquées sur la peau et non ingérées.

Pour les produits de vapotage, le CBD pur sous forme synthétique ou d'extrait purifié standardisé est autorisé dans les e-liquides. Les flacons de recharge qui en contiennent sont soumis à des règlements de classifications, d'étiquetage et d'emballage et au règlement REACH relatif aux substances chimiques (74).

La vente de fleurs ou de feuilles brutes contenant du CBD destinées à être fumées et non ingérées sont autorisées. Elles sont notamment soumises à des règlements d'emballage avec absence de mention, de logo, d'image ou marque promotionnelle et présence d'un avertissement sanitaire (74).

2.4.3 Législation sur la publicité des produits contenant du CBD

La publicité des produits à base de CBD, en dehors des médicaments et compléments alimentaires, est autorisée à condition de ne pas « entretenir de confusion ou faire l'amalgame avec une consommation de cannabis à usage récréatif et faire ainsi la promotion du cannabis ». Les produits à base de CBD ou à base d'extraits de chanvre commercialisés, ne peuvent en aucun cas revendiquer des allégations de santé telles que « contribue au bon fonctionnement du système nerveux » car celles-ci sont soumises à une autorisation communautaire ni des allégations thérapeutiques telles que « propriétés anti-inflammatoires » car celles-ci sont réservées au statut de médicament (74).

2.5 PRODUITS CONTENANT DU CBD ET PRESENTS SUR LE MARCHE FRANÇAIS

2.5.1 Produits thérapeutiques contenant du CBD

Il existe différents types de médicament dont les spécialités pharmaceutiques et les préparations magistrales. En France, il n'existe qu'une seule spécialité pharmaceutique dont le principe actif est exclusivement le CBD et disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Il s'agit de l'EPIDYOLEX® 100 mg/mL, solution buvable (77–79) :

- **Composition pour 1 mL de solution** : 100 mg d'extrait purifié standardisé de CBD dilué dans de l'huile de sésame raffinée.
- **Excipients** : Huile de sésame raffinée, éthanol anhydre, sucralose, arôme fraise.
- **AMM** : délivrée le 19/09/2019 par procédure centralisée auprès de l'EMA et commercialisation en France le 21/12/2022.
- **Indications autorisées** :
 - Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus.
 - En association au clobazam, dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus
 - Le service médical rendu est important pour ces indications et l'amélioration du service médical rendu est mineur.
- **Conditions de prescription** : liste I, prescription initiale hospitalière et réservée à certains spécialistes. Renouvellements réservés aux spécialistes en neurologie et neuropédiatrie.
- **Prix et remboursement** : 1067,76 € par flacon de 100 mL remboursé à 65%.

Il n'existe donc pas de spécialité pharmaceutique contenant du CBD indiqué dans la prise en charge des douleurs chroniques.

Concernant les préparations magistrales, elles offrent une garantie de qualité et de sécurité car elles sont prescrites par des professionnels de santé formés et connaissant la situation médicale du patient. Elles sont produites par des pharmacies autorisées par l'ARS, conformément aux Bonnes pratiques de préparations de 2023 (80). Leur dispensation est soumise à l'expertise du pharmacien qui s'assure de la pertinence de la prescription pour la pathologie du patient (indication, posologie, galénique), de l'absence de contre-indication et d'interaction avec l'état

physiopathologique du patient ainsi qu'avec ses traitements médicamenteux et du suivi du traitement, de son efficacité et de sa tolérance (81).

Ces préparations magistrales se présentent généralement sous forme de gélules contenant entre 50 et 500 mg de CBD et de la cellulose microcristalline comme diluant. Elles peuvent également se présenter sous forme de lotion pour application locale à 10%. Le véhicule de mise en forme utilisé est alors l'Excipial Lipolotion® (81).

Le remboursement des préparations magistrales est conditionné par un objectif thérapeutique, une efficacité clinique établie, l'absence de spécialité ou de produits équivalents disponibles et répondre à une monographie (82,83). Ne répondant pas aux critères d'efficacité établie et n'ayant pas de monographie spécifique, les préparations magistrales de CBD présentent actuellement des difficultés de remboursement. Le prix des préparations magistrales est libre. La pharmacie qui réalise la préparation fixe un prix auquel s'ajoute la marge de la pharmacie à l'origine de la commande de la préparation. D'après EasyPrepCBD, les prix des préparations magistrales de CBD sont de cet ordre : 30 gélules de CBD à 20 mg coûtent entre 50 et 55€ TTC. 30 gélules de CBD à 100 mg coûtent entre 140 et 150€ TTC (84).

2.5.2 Produits non thérapeutiques contenant du CBD

Les produits non thérapeutiques contenant du CBD correspondent à des produits n'ayant pas le statut de médicament et pouvant être vendus librement dans tous les commerces sans le contrôle d'un professionnel de santé et sans exigence de qualité, de sécurité ou d'efficacité. Ils représentent la quasi-totalité du marché du CBD.

En effet, le contrôle des produits non thérapeutiques contenant du CBD est insuffisant et cela peut représenter un risque pour la santé publique (14). Ainsi, une étude américaine constate que le contenu de ces produits vendus librement n'est conforme à l'étiquetage que dans 31% des cas, dans 43% des cas le CBD est sous-dosé (plus de 10 % en moins) et dans 26% des cas le CBD est surdosé (plus de 10% en moins). On constate également dans ces produits des taux de THC supérieur à 0,3 % et allant jusqu'à 0,6 %, la présence de solvants résiduels et de gaz toxiques, ainsi que la présence de produits psychoactifs ajoutés, comme du dextrométorphane ou des cannabinoïdes de synthèse (16).

2.5.2.1 *Denrées alimentaires*

Comme expliqué dans la partie législation, aucun produit contenant du CBD n'a légalement le statut de denrée alimentaire aujourd'hui en France. Ici sont donc étudiés les produits qui

répondent à la définition de denrée alimentaire par leur présentation. Parmi ces produits, on retrouve essentiellement des confiseries (miel, bonbons, chocolats, chewing-gum) (Fig. 14), des boissons (soda, bière, thé glacé, capsule de café) (Fig. 15) et des infusions (en vrac, en sachet associé à d'autres plantes). On trouve également des produits alimentaires pour animaux (pâté, friandise). Parmi eux, on retrouve des produits contenant moins de 1% de CBD et d'autres contenant jusqu'à 25 mg par unité de prise. Les infusions contiennent généralement entre 5 et 15% de fleurs de cannabis. Les boutiques affirment parfois à tort sur les supports de vente des infusions contenant « 15% » de CBD alors qu'elles parlent en réalité du pourcentage de fleurs de chanvre qui ne représente pas la teneur de CBD. De plus, le CBD étant lipophile, il est très peu extrait par le procédé de l'infusion (85–87).



Figure 14 : Kroost Balls et miel au CBD Keat's Cane distribution

[Source : <https://www.canedistribution.com/keats/>, consultée le 29/08/2023]



Figure 15 : Keat's drink mangue/ananas Cane distribution

[Source : <https://www.canedistribution.com/keats/>, consultée le 29/08/2023]

2.5.2.2 Compléments alimentaires

Comme expliqué dans la partie législation, aucun produit contenant du CBD n'a légalement le statut de complément alimentaire aujourd'hui en France. Ici sont donc étudiés les produits qui répondent à la définition de complément alimentaire par leur présentation. Parmi eux, on retrouve essentiellement des gélules de poudre (Fig. 16), des capsules d'huile (Fig. 17) et des granules rappelant l'homéopathie (Fig. 18). La posologie de ces produits est généralement de 5 à 50 mg par unité de prise (85–87).



Figure 16 : Gélules de CBD Hippocrate laboratoire sur lafermeducbd.fr

[Source : <https://www.lafermeducbd.fr/gelules-cbd/gelules-10mg.html> , consultée le 29/08/2023]

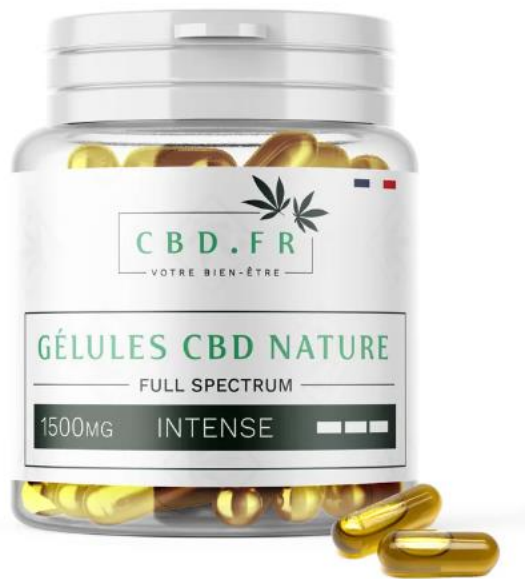


Figure 17 : Gélules d'huile de CBD full spectrum de cbd.fr

[Source : <https://www.cbd.fr/gelules-cbd/704-gelules-cbd-cbdf> , consultée le 29/08/2023]



Figure 18 : Granules de CBD Evielab sur cbdeau.fr

[Source : <https://www.cbdeau.fr/gelule-de-cbd/granules-de-cbd-pure-evielab-1298.html> , consultée le 29/08/2023]

2.5.2.3 Produits cosmétiques

Parmi les produits contenant du CBD ayant le statut de produit cosmétique on retrouve essentiellement les huiles de CBD (Fig. 19). Ces huiles qui ne sont pas destinées à être consommées par voie orale sont pourtant essentiellement conseillées pour l'ingestion sous forme de goutte. Il en existe différents types.



Figure 19 : Huiles de CBD Granions EA-Pharma

[Source : <https://www.granions.fr/actifs/cbd.html> , consultée le 29/08/2023]

Les huiles dites à spectre complet ou *full spectrum* sont produites par extraction du CBD, sans procédé de purification. L'huile contient donc d'autres substances extractibles naturellement présentes dans la plante comme des traces de THC, des terpénoïdes, de flavonoïdes, etc.... Ces produits sont mis en avant pour un « effet d'entourage » des autres substances de la plante qui permettrait d'augmenter l'efficacité du CBD. Aucune preuve clinique ne l'atteste à ce jour. Les huiles dites à large spectre ou *broad spectrum* sont produites avec une extraction du CBD, complétée par un procédé visant à diminuer au maximum la teneur en THC. Ces produits ont l'avantage, s'ils sont ingérés, de moins exposer aux effets indésirables du THC. Les huiles dites purifiées sont présentées comme des isolats de CBD. Cependant, les taux de pureté sont variables selon les produits et les procédés mis en œuvre (88).

Parmi les produits cosmétiques contenant du CBD, on retrouve également des crèmes, des gels, des lotions, des crèmes solaires, des lubrifiants intimes (Fig. 20), des sticks à lèvres, dentifrices, déodorants, etc...



Figure 20 : Lubrifiant intime "L'huile libertine" de HO Karan sur [cbd.fr](https://www.cbd.fr)

[Source : <https://www.cbd.fr/lubrifiant-cbd/251-huile-intime-libertine-sexy-cbd>, consultée le 29/08/2023]

Concernant les huiles cosmétiques, on retrouve des flacons d'huile de CBD de 10 mL à 10, 20 ou 30% soit 1000, 2000 ou 3000 mg. Ce sont généralement des flacons avec un compte-goutte

d'environ 0,04 mL soit 4, 8 ou 12 mg par goutte. La plupart des autres produits cosmétiques telles que les crèmes, dentifrices contiennent de 1 à 10% de CBD (85–87).

2.5.2.4 Produits du tabac et produits connexes

La législation européenne définit le statut « produits du tabac et produits connexes » et cela représente trois types de produits différents : les produits du tabac, les produits du vapotage et les produits à fumer à base de plante (89).

Parmi les produits à fumer, on retrouve des sommités fleuries séchées de *Cannabis sativa* dont la teneur en CBD peut aller jusqu'à 20 %. On retrouve également de la résine de CBD destinée à être fumée, vaporisée ou ingérée et dont la teneur en CBD va de 10 à 40 %. On retrouve enfin des agglomérats de fleur de CBD, d'huile de CBD ou d'extraits de CBD cristallisés retrouvés sous l'appellation de « rock » et dont la teneur en CBD avoisine les 80 % (85–87).

Il existe également divers produits de vapotage pouvant contenir du CBD : des cigarettes électroniques jetables parfois appelées puff, des flacons de recharge pour cigarettes électroniques et des flacons contenant spécifiquement une substance (Fig. 21), comme du CBD, permettant de concevoir soi-même son e-liquide. Cette pratique s'appelle le *do it yourself* et les flacons de produits sont nommés *booster*. Les concentrations en CBD de ces produits peuvent varier de 100 mg à 700 mg pour 10 mL soit de 1 à 7% (90).



Figure 21 : Booster "full spectrum" Nature&CBD sur lepetitvapoteur.com

[Source : <https://www.lepetitvapoteur.com/fr/nature-cbd/8278-booster-cbd-full-spectrum-nature-cbd.html> , consultée le 29/08/2023]

2.6 MARCHE DU CBD

Afin de caractériser la demande en CBD de la population et l'offre disponible sur le marché français, les données de cinq études de marché réalisées entre 2020 et 2022 sur la population française ou la population suisse ont été analysées et comparées.

2.6.1 Analyse de la demande

2.6.1.1 *Le consommateur de CBD*

16% des Français ont déjà consommé du CBD (91). Les personnes qui consomment du CBD sont des consommateurs réguliers. En effet, 2/3 des personnes ayant déjà consommé du CBD dans leur vie en consomment au moins une fois par semaine (91,92).

Cette consommation n'est pas corrélée au sexe des consommateurs car il n'y a pas de différence Homme / Femme dans la consommation et dans la connaissance du CBD (93).

Les populations jeunes sont mieux informées et consomment plus de CBD que les populations âgées (106, 107). On remarque en effet que 58% des 18 – 34 ans savent exactement de quoi il s'agit et 19% en consomment régulièrement alors que 39% des plus de 55 ans savent exactement de quoi il s'agit et moins de 9% en consomment (91).

Selon Santé Publique France, en 2021, 10,6% des adultes auraient consommé du cannabis au moins une fois au cours de l'année (94). Une étude réalisée en 2021 (93) dénombre 8% de consommateurs de CBD dans la population générale et 26% de consommateurs de CBD dans la population des personnes ayant déjà consommé du cannabis.

La consommation de CBD ne semble pas corrélée à d'autres facteurs comme le niveau d'étude, la catégorie socioprofessionnelle, les revenus, la religion, le groupe ethnique ou les sensibilités politiques (93).

2.6.1.2 *La connaissance du produit*

78% des Français ont déjà entendu parler du CBD mais seulement 47% savent exactement ce qu'est le CBD (91). 10% des Français ne font pas la distinction entre CBD et cannabis (91). Deux facteurs influent sur la perception de connaissance du CBD par les consommateurs. Plus le sujet est jeune plus il a tendance à déclarer bien connaître le CBD. Plus le sujet consomme du CBD depuis une longue période plus il a tendance à déclarer bien connaître le CBD (92).

- **Sources d'informations utilisées par les consommateurs de CBD**

Les 3 sources d'informations les plus utilisées sont les moteurs de recherche, l'entourage (amis, famille, collègues) et les informations délivrées par les marques de CBD (site, brochure). Les autres sources également utilisées par les consommateurs sont les blogs spécialisés, les réseaux sociaux, les médias, les magazines et les livres. Il existe cependant des disparités selon l'âge dans la façon de s'informer. Les personnes de plus de 50 ans ont tendance à utiliser moins de source d'information et de moins utiliser les sources en ligne (92).

- **Informations les plus recherchées par les consommateurs de CBD**

Par ordre décroissant de recherche, on trouve (92) :

1. Des informations sur les « Indications » (est-ce adapté à ma pathologie ?).
2. Des informations générales sur le CBD (efficacité, effets indésirables, mode d'action, etc).
3. Des informations sur les produits (composition, saveur, variété, etc).
4. Des informations sur les posologies et modes d'administration.
5. Des informations sur la législation.

2.6.1.3 Les produits

En France, par ordre décroissant de consommation on retrouve (91,92) :

1. Fleurs : Infusions, tisanes, à fumer
2. Huiles de CBD
3. E-liquide pour vapotage
4. Nourriture à base de CBD
5. Cosmétiques (hors huiles ayant officiellement le statut de cosmétique)
6. Gélules

La consommation uniquement de fleurs et/ou d'huile englobe plus de 90% des consommateurs (91,92). Les 18 – 34 ans consomment davantage d'infusions et de produits à fumer alors que les 55 ans et plus consomment davantage d'huile et de gélules (91).

2.6.1.4 Motivations et comportements d'achat

Les principales raisons qui poussent la population à consommer du CBD sont les suivantes (91) :

1. Le sommeil
2. L'anxiété
3. Les douleurs et l'inflammation
4. La substitution au THC
5. Pour le plaisir

On remarque donc que le sommeil, l'anxiété et les douleurs expliquent la majorité de la consommation même si les raisons sont souvent plurielles (91,92). Il existe des tendances différentes en fonction de l'âge. En effet, les 18-34 ans l'utilisent pour ses effets sur le sommeil, l'anxiété, la substitution au THC alors que les 55 ans et plus l'utilise plutôt pour lutter contre les douleurs et pour faciliter le sommeil (91).

Une majorité de consommateurs achètent leurs produits en ligne. Parmi les consommateurs qui achètent hors ligne, les principaux commerces sont les boutiques spécialisées avec une large avance sur les autres acteurs, puis viennent les grandes et moyennes surfaces (GMS) et ensuite les pharmacies (92).

Les critères d'achat sont différents selon le type de produit ce qui permet d'identifier deux profils de consommateurs. Les consommateurs de fleur sont davantage intéressés par une large

gamme, des produits de qualité et le prix. Les consommateurs d'huile sont surtout tournés sur la qualité et les avis des autres clients concernant l'efficacité du produit (92).

2.6.1.5 Attentes des consommateurs

47% des consommateurs s'interrogent sur l'efficacité et la qualité du produit, 36% sur l'adéquation du produit avec les besoins, 34% sur la teneur en THC et la légalité de la vente de ce produit. Pour répondre à ces interrogations, les entreprises du CBD proposent plusieurs solutions. En ce qui concerne la qualité, elles proposent la création d'un label qualité pour les produits contenant du CBD. Pour ce qui est des interrogations sur la légalité de ces produits les entreprises demandent que l'état clarifie et élargisse la législation. Enfin pour les questions d'efficacité, elles proposent de favoriser les avis clients (92).

2.6.2 Analyse de l'offre

Aujourd'hui en France, la majorité des ventes se font en ligne sur des sites étrangers (suisse et italien) bien que le nombre et la pluralité des points de vente physiques se développent. Les produits qui ont la plus grande marge de progression dans le marché dans les années à venir sont les compléments alimentaires, les denrées alimentaires et les produits pour sportifs (95).

2.6.2.1 Les producteurs

La France est le deuxième pays producteur de chanvre au monde derrière la Chine et devant le Canada (96). En 2022, ce sont 21 700 hectares cultivés par environ 1 300 producteurs pour un rendement d'environ 7 tonnes de paille par hectare. La quasi-totalité de la production française est une production industrielle avec comme finalité par ordre décroissant de la valeur économique (97) :

- La fibre pour les industries de l'isolation, de la plasturgie et du textile.
- La chènevotte pour la production de granulats pour béton ou de litière animale.
- La graine pour la production d'alimentation humaine (huile), animale et de cosmétiques.
- La poussière utilisée pour l'énergie et le compost.

Il est possible pour des chanvrières industrielles de produire du CBD mais ce n'est pas le cas aujourd'hui et cela prend du temps à mettre en place. Les producteurs français de CBD sont donc de nouveaux agriculteurs. Les différentes marques de CBD du marché français commercialisent donc des produits dont le chanvre provient de pays étrangers comme la Suisse, l'Italie, l'Espagne ou le Portugal (95).

2.6.2.2 Les marques de CBD

Il existe de nombreuses marques de produits à base de CBD. Des marques dédiées au CBD comme Cane distribution® qui commercialisent des cosmétiques, des infusions et des aliments à base de CBD retrouvés dans les GMS. Des entreprises généralistes qui lancent une gamme de produit à base de CBD comme LVMH qui crée des cosmétiques à base de CBD sous la marque Sephora® ou les laboratoires Granion® qui proposent une gamme d’huiles de CBD en vente en pharmacie.

2.6.2.3 Les modalités de vente

2.6.2.3.1 La vente en ligne de CBD

Le CBD est aujourd’hui principalement acheté sur des sites de vente en ligne (92). Une étude a réalisé un classement relatif des principaux sites de revente en fonction du nombre de visite grâce à l’outil Semrush (95). Les résultats sont compilés dans le tableau 5 qui présente également les produits retrouvés sur ces sites.

Tableau 4 : Classement des sites de vente de CBD les plus fréquentés

Classement	Site	Pays d’origine	Produits vendus
1	Lafermeducbd.fr (87)	Société suisse	Fleurs, infusions, huiles, résines, e-liquides, gélules, confiseries
2	321cbd.fr (98)	Société française dont le site est hébergé en suisse	Fleurs, infusions, huiles, résines, e-liquides, gélules, confiseries, produits pour animaux
3	Weedy.fr (99)	Société italienne	Fleurs, infusions, huiles, résines, miel enrichie en CBD
4	Cbdeau.fr (100)	Société française dont le site est hébergé en France	Fleurs, infusions, huiles, résines, e-liquides, gélules, confiseries, produits pour animaux
5	Justbob.fr (101)	Société italienne	Fleurs, infusions, huiles, résines, e-liquide

Les produits illégaux à la vente en France ont été mis en gras. On remarque alors que parmi les 5 plus importants sites de vente de CBD en ligne, 4 proposent des produits illégaux à la vente.

Les pharmacies françaises qui réalisent de la vente en ligne proposent également des produits non thérapeutiques contenant du CBD. On retrouve en grande majorité des produits cosmétiques comme des huiles de CBD ainsi que des crèmes et gels pour application cutanée. On retrouve également des denrées alimentaires comme des infusions ou des confiseries (102).

2.6.2.3.2 Les points de vente physiques

Les points de vente physique de CBD se diversifient. On retrouve les boutiques spécialisées en CBD, les boutiques d'e-liquide à base de CBD, les bureaux de tabacs qui vendent du CBD, les pharmacies qui vendent du CBD, les GMS qui vendent du CBD, les boutiques de produits cosmétiques à base de CBD et les chanvrières spécialisées dans la production de CBD effectuant de la vente directe. Toutes ces boutiques ont des profils très différents et ne vendent pas la même typologie de produit.

2.6.2.4 Les prix

Une analyse des prix de plusieurs types de produits sur plusieurs sites de vente en ligne (87,98,100) a été réalisée et donne des ordres de grandeurs résumés dans le tableau 6. On remarque que plus la concentration en CBD est élevée pour un même type de produit plus le prix est élevé. Les produits qui demandent davantage de transformation et d'expertise comme les huiles sont plus chers que les produits bruts ou peu transformés comme les fleurs ou les infusions. Les prix varient également selon l'origine biologique du chanvre, si le produit est issu de l'agriculture / manufacture française et en fonction de sa qualité.

Tableau 5 : Prix moyens de vente des produits contenant du CBD

Type de produit	Gamme de prix
Gélules	≈ 1,50€ à 2€ / gélule pour des posologies entre 25mg et 50mg de CBD
Huiles de CBD (10mL)	5% ≈ 25€
	10% ≈ 40€
	20% ≈ 70€
	30% ≈ 100€
Fleurs brutes	Entre 4€ et 15€ / g
Infusions	≈ 0,30€ / g d'infusion contenant ≈ 10% de chanvre et 90% d'autres plantes

2.6.3 Discussion

Le marché du CBD est en croissance, il répond donc à un besoin de la population. Si l'on regarde les caractéristiques de la demande, ce besoin est un besoin de santé qui touche toutes

les catégories de population et tous les âges. Les principales raisons qui poussent une personne à consommer un produit à base de CBD sont des pathologies : l'anxiété, les problèmes de sommeil, les douleurs, l'addiction au cannabis. Les principales demandes d'informations des consommateurs sont des informations pharmaceutiques : indication, pharmacodynamie (efficacité, mode d'action), posologie et mode d'administration.

A travers ces données on constate que le marché des produits non thérapeutiques contenant du CBD ne répond donc pas à la demande.

- **Par les produits proposés au consommateur**

La population est principalement à la recherche de produits à ingérer afin de bénéficier des effets systémiques du CBD. Or, la législation actuelle interdit la commercialisation de produits non thérapeutiques, à consommer par voie orale. La personne est alors contrainte d'ingérer un produit soit qui a un statut de cosmétique dans le cas des huiles soit aucun statut légal dans le cas des gélules. Le consommateur ne peut donc avoir aucune garantie quant à la qualité du produit qu'il ingère car aucun contrôle, aucune exigence qualité n'est opposée au vendeur. Les produits disponibles n'offrent donc aucune garantie de qualité ou de sécurité quant à leur composition et leur utilisation ni aucune garantie d'efficacité étant donné que les indications et les posologies ne sont pas contrôlées.

- **Par les réponses offertes aux interrogations du consommateur**

Le consommateur est à la recherche d'informations médicales et pharmaceutiques. Ses principales sources d'informations sont les moteurs de recherche, son entourage, les avis des consommateurs et les commerçants. Aucune de ces sources n'est adaptée pour dispenser des conseils ou des informations médicales ou pharmaceutiques au public.

Pour répondre à ces interrogations, les entreprises du CBD proposent plusieurs solutions. Elles proposent la création d'un label afin d'assurer au client la qualité et la sécurité de leurs produits. Or, un label peut constituer un gage de qualité uniquement si les critères sont suffisamment exigeants, que les organismes de contrôle sont indépendants et qu'un nombre raisonnable d'acteurs y adhèrent. Cela est complexe, coûteux et prend beaucoup de temps à mettre en place.

Elles proposent également de favoriser les avis clients pour fournir aux consommateurs une plus grande transparence sur l'efficacité et la qualité des produits. Or, les avis clients, aussi nombreux et positifs soient-ils, ne constitueront jamais une assurance d'efficacité ou de qualité.

2.6.4 Forces et limites

Les résultats de ces études de marché présentent des biais car elles sont financées par des fonds privés, sont réalisées à la demande d'entreprises qui commercialisent du CBD, leur méthodologie est souvent fragile, elles ne ciblent pas toute la population française et certaines données même récentes peuvent être obsolètes en raison de l'évolution rapide du marché.

Néanmoins, même si les données ne peuvent pas être admises comme des résultats précis, les différentes enquêtes menées par des organismes différents et sur des populations différentes présentent les mêmes tendances. Ces données permettent donc de cerner le marché et de mettre en exergue ses lacunes.

3 PLACE DU CBD DANS LA PRISE EN CHARGE DU SDCNC

Les mécanismes d'action du CBD et les effets cliniques qui en résultent sont encore méconnus et font l'objet d'une recherche abondante ces dernières années.

Une recherche bibliographique mise à jour jusqu'au 1er juillet 2023 a permis d'établir l'état actuel des connaissances sur les mécanismes d'action et les effets potentiels du CBD sur le SDCNC. Elle a également permis de relever les informations utiles concernant l'utilisation du CBD comme molécule thérapeutique. A partir de ces données, des recommandations ont été rédigées pour l'utilisation du CBD dans la prise en charge des patients présentant un SDCNC à destination des professionnels de santé afin de les aider dans leur pratique quotidienne.

3.1 PHARMACODYNAMIE DU CBD

3.1.1 Mécanisme d'action

Le CBD agit sur de nombreuses cibles au sein de l'organisme dont des RCPG, des récepteurs ionotropiques, des récepteurs nucléaires et des enzymes. Cependant, il a une très faible affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes, CB1 et CB2, et n'exerce donc pas d'effets « *cannabis-like* » (79). Le tableau 7 résume les cibles potentielles du CBD que l'on retrouve dans la littérature et qui pourraient avoir une action dans la modulation des douleurs chroniques.

Tableau 6 : Cibles pharmacologiques du CBD

Cible	Action du CBD	Effets potentiels	Références bibliographiques
Récepteurs 5-HT1A	Agoniste	Diminution de l'anxiété, des composantes anxieuses de la douleur et de l'addiction	(20,103–105)
Récepteurs TRPV1 et TRPV2	Agoniste	Désensibilisation des récepteurs → inhibition des messages nociceptifs	(20,103–105)
Canaux sodiques	Inhibiteur	Inhibition de la transmission des messages nociceptifs	(20,105)
Canaux calciques	Inhibiteur	Inhibition de la transmission des messages nociceptifs	
Récepteurs PPAR	Agoniste	Diminution de l'inflammation	
Enzyme FAAH	Inhibiteur	Augmentation des niveaux d'AEA → stimulation du système endocannabinoïde → diminution des phénomènes de nociception	
Récepteurs D2	Agoniste	Inhibition de la transmission des messages nociceptifs	

Le CBD pourrait également interagir avec d'autres cibles impliquées directement ou non dans la douleur comme les systèmes opioïdes, gabaergiques et cannabinoïdes (20,103,105).

3.1.2 Données d'efficacité

L'existence de potentiels mécanismes d'action pouvant expliquer l'effet d'une molécule dans une pathologie ne constitue pas une preuve de l'efficacité de cette molécule. L'essai clinique comparatif randomisé en double aveugle sur un effectif suffisant est la méthode la plus adaptée pour démontrer l'efficacité d'un traitement qui plus est quand les résultats sont reproductibles. Quant aux études observationnelles, elles ne constituent pas une preuve d'efficacité d'un traitement (106).

Le tableau 8 regroupe des études dont les résultats montrent une efficacité du CBD dans la prise en charge du SDCNC et des études souvent citées par d'autres articles pour appuyer l'intérêt du CBD. Les limites concernant la méthodologie de ces études sont également présentées.

Tableau 7 : Etudes dont les résultats montrent une efficacité du CBD dans la prise en charge du SDCNC

Référence	Résultats de l'étude	Commentaire sur la méthodologie
Xu et al., 2020 (107)	Réduction de la douleur liée à une neuropathie périphérique des membres inférieurs après application cutanée d'une huile de CBD à 250 mg /3 fl. Oz soit environ 30%.	Nombre de patient trop faible. Etude monocentrique dont les patients proviennent exclusivement du cabinet privé de l'auteur principal de l'étude.
Capano et al., 2020 (108)	Réduction de la consommation de médicaments opioïdes et amélioration de la qualité du sommeil chez des patients atteint d'un SDCNC après la prise d'un extrait de cannabis riche en CBD par voie orale.	Etude observationnelle, pas de groupe témoin. Les patients étaient informés de l'objectif de l'étude. Courte durée de l'étude.
Van de Donk et al., 2019 (109)	Réduction des scores de douleur spontanée après inhalation de fleurs de cannabis.	Etude expérimentale qui explore les effets analgésiques aigus et non sur un usage clinique. Seules les variétés riches en THC ont montré une efficacité.
Wade et al., 2003 (110)	Le CBD semblerait avoir un effet analgésique et antispasmodique.	Effectif insuffisant, seulement 20 patients ont fait l'objet d'un recueil de donné. Les patients intéressés par l'étude se sont auto-recrutés en contactant l'organisme de recherche. Les patients avaient en parallèle de leur préparation de CBD utilisée en double aveugle, accès à une préparation THC/CBD dite de sauvetage. Selon l'étude seulement 12 patients n'auraient pas eu recours ou très peu recourt à ce traitement de sauvetage et les analyses statistiques ont été faites sur l'ensemble des 20 patients dont ceux qui avaient en même temps recours à leur spray de sauvetage à base de THC.

Cuñetti et al., 2018 (111)	Le CBD est bien toléré chez des patients ayant subi une transplantation rénale. Le CBD a aidé à obtenir un contrôle de la douleur chez certains patients.	Il s'agit d'une étude observationnelle sur 7 patients ayant des douleurs à la suite d'une transplantation rénale et demandeur d'un traitement à base de CBD et dont l'objectif était d'évaluer sa tolérance.
Notcutt et al., 2004 (112)	L'étude ne conclut pas à l'efficacité du CBD pour réduire les douleurs chroniques.	Il s'agit majoritairement d'une étude observationnelle.

Les études actuelles qui explorent l'efficacité du CBD dans la prise en charge du SDCNC présentent des limites méthodologiques, rendant impossible toute conclusion sur l'intérêt clinique de cette molécule. Ce sont souvent des études précliniques réalisées sur l'animal ou des études observationnelles. Beaucoup d'études utilisent des préparations contenant également du THC et les résultats favorables ne peuvent donc pas être imputés au CBD. Souvent les effectifs sont trop faibles ou la méthodologie présente des risques de biais importants. Comme le confirme de récentes revues de la littérature et méta-analyses, il n'existe aucune preuve basée sur des essais cliniques randomisés en double aveugle chez l'humain montrant une efficacité du CBD seul dans la prise en charge du SDCNC (17,103,104,113,114).

Pourtant le CBD est souvent présenté comme efficace dans la prise en charge du SDCNC en raison de ses potentielles cibles thérapeutiques, de certaines études qui concluent à son efficacité et de l'apparente satisfaction des personnes qui en utilisent. Dans l'imaginaire collectif, le cannabis est une drogue ayant des effets pharmacologiques importants pour le soulagement de l'anxiété et des douleurs. Cette représentation que la population a du cannabis crée un conditionnement entre cannabis et soulagement. Lorsque le patient utilise un produit qui est issu du cannabis, comme le CBD, cela crée chez lui une forte attente de soulagement et cela génère un puissant effet placebo. C'est cet effet qui pourrait expliquer l'efficacité du CBD constatée dans des études observationnelles et rapportée par les patients qui utilisent du CBD en automédication (29).

Le CBD pourrait néanmoins avoir un intérêt dans la prise en charge du SDCNC en permettant notamment de réduire la composante anxieuse (17,103,115), d'améliorer la qualité du sommeil

(17,103) et également en réduisant la consommation de médicaments opioïdes (17,108,116) et en réduisant les risques d'addiction aux opioïdes mais également au cannabis (15,17,115,117) qui posent aujourd'hui un important problème de santé publique. Des investigations supplémentaires restent nécessaires pour confirmer ces résultats (15).

Montrer un intérêt thérapeutique ne suffit pas, il faut prouver l'effet bénéfique du traitement en balance avec les risques auxquels il expose.

3.2 TOLERANCE

Le CBD est généralement bien toléré dans la majorité des études réalisées chez l'homme pour des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour. Les effets indésirables les plus fréquents sont les somnolences, les diarrhées, les nausées et les maux de tête (118). Sa consommation n'est cependant pas dénuée de risque d'effets indésirables parfois graves (14). Les effets indésirables les plus fréquents (>1/100) sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 8 : Effets indésirables fréquents du CBD

Système	Effets indésirables
Digestifs et métaboliques	Diarrhées, vomissements, nausées, diminution de l'appétit (79,119,120).
Infectieux	Infections des voies urinaires, infections pulmonaires (79,119,120).
Hépatiques	Élévations des transaminases (79,119,120)
Neurologiques et psychiatriques	Somnolence, insomnie et troubles du sommeil, maux de tête, irritabilité et agressivité, idées suicidaires et risque accru de suicide (79,119,120).
Généraux	Fièvre, fatigue, éruptions cutanées (79,119,120).

- **Surdosage**

Les données sont limitées sur les cas de surdosage en CBD chez l'humain. Chez l'adulte des diarrhées et des somnolences ont été rapportées (79). Chez l'animal on rapporte des tremblements, une sédation, des convulsions, une bradypnée et des défaillances cardiaques (14).

- **Potentiel addictif**

Les études sur les usagers de CBD ne semblent pas montrer de potentiel addictif de cette substance, il faut néanmoins rester prudent en raison du manque de donnée (14).

3.3 MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

- **Sommités fleuries fumées**

Fumer les sommités fleuries de *Cannabis sativa* doit être vivement déconseillé en raison des risques que cela présente pour la santé. En effet, la combustion peut entraîner l'inhalation de substances toxiques et une augmentation de la quantité de THC absorbée (15).

- **Vapotage**

Vapoter des e-liquides contenant du CBD doit-être vivement déconseillé en raison des risques que cela représente pour la santé du fait d'une qualité variable des produits et de la présence de cannabinoïdes de synthèse, potentiellement toxiques. De plus, la pyrolyse générée par la cigarette électronique peut théoriquement transformer le CBD en d'autres substances dont principalement en THC qui est un composé psychoactif toxique et illégal (15).

- **Voie orale**

Étant donné l'absence d'étude démontrant une efficacité de la prise orale de CBD et de l'hétérogénéité des doses employées dans les différentes études, il est impossible de déterminer une recommandation de posologie. Afin d'éviter les effets indésirables dose-dépendants, il est conseillé de prendre la plus petite dose pour laquelle le patient ressent un bénéfice à condition qu'elle soit bien tolérée. Les doses peuvent aller jusqu'à 25 mg/kg/jour. Il est conseillé de prendre le CBD pendant un repas riche en graisse afin d'améliorer l'absorption et de diminuer les variabilités. Une ou plusieurs prises par jour sont possibles (120).

- **Voie cutanée**

Différentes concentrations existent. Les huiles cosmétiques ont des teneur de 5 à 40% La posologie la plus souvent retrouvée est de 10% (81).

3.4 PHARMACOCINETIQUE DE LA VOIE ORALE

- **Absorption**

Le CBD possède une faible biodisponibilité de l'ordre de 6% par voie orale et présente un important effet de premier passage hépatique. Le T_{max} est de 2,5 à 5 heures. L'administration avec un repas riche en graisse augmente les concentrations plasmatiques de 4 à 5 fois et réduit les variabilités d'absorption (19,119,120).

- **Distribution**

Le CBD se fixe fortement aux protéines plasmatiques (>94%). Il se distribue rapidement dans le SNC et dans le tissu adipeux en raison de son importante lipophilie. Son volume de distribution est d'environ 32 L/kg (19,119,120)

- **Métabolisme et élimination**

Le CBD subit une importante métabolisation hépatique. Il est substrat des CYP 3A4 et CYP 2C19. Il est également substrat de la glucuroconjugaison (UGT1A7, UGT1A9, et UGT2B7). Cela produit un métabolite actif 7-OH-CBD en faible quantité et un métabolite inactif 7-COOH-CBD en quantité importante. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 60 heures. Il est principalement éliminé dans les fèces, l'élimination rénale est minime (19,119,120).

3.5 INTERACTIONS

En raison de sa métabolisation le CBD va interagir avec les médicaments inducteurs puissants des CYP3A4 et/ou CYP2C19 et/ou de la glucuroconjugaison qui vont diminuer les concentrations plasmatiques de CBD. Avec les médicaments inhibiteurs puissants des CYP3A4 et/ou CYP2C19 et/ou de la glucuroconjugaison qui vont augmenter les concentrations plasmatiques de CBD avec un risque d'accumulation et d'effets indésirables dose-dépendants. Le CBD est également un inhibiteur des CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, CYP 2B6 des UGT1A9 et UGT2B7 ainsi que de la protéine de transport P-gp et va donc interagir avec les médicaments substrats de ces enzymes. Le CBD va également interagir avec les médicaments exposant à une addition d'effets indésirables comme les médicaments pouvant provoquer une somnolence, une insomnie, une atteinte hépatique, de la diarrhée, des infections ou de la rétention urinaire. Pour ces raisons le CBD présente un risque d'interaction important avec les autres médicaments (15,119,120). Environ 580 molécules thérapeutiques peuvent interagir avec le CBD dont environ 530 de façon majeure (risque d'interaction pouvant dépasser le bénéfice) à modérée (à

associer seulement dans des circonstances le justifiant) (120). Avant la consommation de CBD, une vérification des interactions avec tous les traitements du patient s'impose. On retiendra quelques interactions d'intérêt clinique important en raison de la marge thérapeutique étroite des traitements associés (15) :

- L'association du CBD avec des traitements opioïdes peut entraîner un surdosage grave en opioïde ainsi qu'une majoration de la somnolence.
- L'association avec les antivitamines K (AVK) comme la warfarine peut entraîner une augmentation importante de l'INR à l'origine d'un risque hémorragique grave.
- L'association avec certains traitements immunosuppresseurs comme le tacrolimus peut entraîner son accumulation et une toxicité.
- L'association avec les traitements antiépileptiques, anticancéreux, antiviraux.

Le CBD peut également interagir avec la consommation d'éthanol par addition des effets de somnolence et de confusion et avec la nourriture qui peut modifier l'absorption du cannabidiol et donc sa concentration plasmatique. Le pomelo et le jus de pomelo peuvent également interagir sur le métabolisme du CBD par inhibition du CYP 3A4 (15,119,120).

3.6 CONTRE-INDICATIONS, PRECAUTIONS D'EMPLOI

Le CBD est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance ou aux excipients de la préparation. Le CBD doit être utilisé avec prudence en raison de l'augmentation des idées et des comportements suicidaires, des somnolences et des troubles hépatocellulaires qu'il peut entraîner (120).

3.7 POPULATIONS PARTICULIERES

- **Grossesse et reproduction**

Les données sont insuffisantes pour l'humain. La consommation chronique de CBD pourrait entraîner une diminution du poids des testicules ainsi qu'une diminution de la spermatogénèse. Les études animales suggèrent des effets tératogènes ainsi que génotoxiques. La prise de CBD est par conséquent déconseillée durant la grossesse et en cas de désir de conception (14).

- **Allaitement**

Les données sur la diffusion du CBD dans le lait maternel sont insuffisantes pour conclure. Cependant, en raison du caractère lipophile du CBD il est possible que celui-ci diffuse dans le

lait maternel. L'innocuité du CBD chez les enfants de moins d'un an n'est pas établie et en raison de ses effets indésirables il est déconseillé de prendre du CBD durant l'allaitement.

- **Insuffisance hépatocellulaire**

Il est déconseillé d'utiliser du CBD pour un patient ayant une insuffisance hépatocellulaire quelle que soit la sévérité. En cas d'utilisation une diminution posologique est nécessaire (120).

- **Insuffisance rénale**

La consommation de CBD ne représente pas de risque quel que soit le stade d'insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (120).

- **Patients âgés**

En raison des risques de somnolence, de confusion, de rétention urinaire et d'interactions avec les autres traitements l'utilisation du CBD chez le patient âgé demande de la prudence et une surveillance régulière.

3.8 CONDUITE ET PRISE DE CBD

Aux doses thérapeutiques le CBD n'entraîne pas d'altération des performances de conduite. Cependant, étant donné les effets de somnolence possibles, il est conseillé d'être prudent lors du démarrage d'un traitement à base de CBD ou lorsque celui-ci est associé à d'autres substances pouvant entraîner une somnolence (14,121).

Il n'y a pas dans l'organisme ou lors d'une analyse de transformation du CBD en THC ou de réaction croisée entre CBD et THC. La consommation de CBD sous une forme dépourvue de résidus de THC n'entraîne pas la présence de THC dans l'organisme et ne présente donc aucun risque d'être positif à un test de dépistage, salivaire, urinaire ou sanguin de cannabis. Cependant, la consommation ponctuelle ou répétée de produits à base d'extraits de CBD contenant des résidus de THC, même à un taux légal inférieur à 0,3%, peut conduire à un test de dépistage du cannabis positif entraînant des sanctions judiciaires, notamment lors d'un contrôle routier (14,121).

Même si le conducteur venait à prouver que la présence de THC dans le sang est due à la consommation de CBD et non à l'usage récréatif de cannabis drogue, la cours de cassation confirme que l'infraction est valable quel que soit la dose absorbée et son origine (122).

3.9 RECOMMANDATIONS D'UTILISATION DU CBD DANS LA PRISE EN CHARGE DU SDCNC

En tenant compte des données actuelles d'efficacité et de tolérance, il ne semble pas pertinent d'initier spontanément un traitement à base de CBD chez un patient présentant un SDCNC. Dans le cas d'un patient présentant un SDCNC en demande d'un traitement contenant du CBD pour soulager sa maladie, avant toute prescription ou dispensation, certains points sont à contrôler. L'algorithme de la figure 22 pourrait permettre d'orienter la décision du professionnel de santé. Il est nécessaire de rechercher une pathologie sous-jacente pouvant être à l'origine des douleurs du patient, de réévaluer l'état global du patient ainsi que sa prise en charge et de définir avec le patient des objectifs pragmatiques de prise en charge.

Si la prise en charge du patient n'est pas optimale il est nécessaire de la modifier afin de l'adapter aux résultats de l'évaluation, aux objectifs définis ainsi qu'aux recommandations en vigueur. La prise en charge du patient présentant un SDCNC doit-être multidimensionnelle. Si nécessaire il peut être pertinent d'orienter le patient vers les structures douleurs de niveau supérieur.

Si le patient bénéficie d'une prise en charge optimale et qu'il est demandeur d'un traitement contenant du CBD, il est pertinent d'explorer les attentes du patient concernant le CBD dans la prise en charge de sa pathologie, de prendre en compte l'influence du marketing sur le patient et sur son utilisation du CBD et d'identifier les idées préconçues du patient sur les produits contenant du cannabis ou du CBD en insistant sur la différence entre THC et CBD.

Dans le cas où la prescription ou la dispensation d'un traitement contenant du CBD est envisagée, il est nécessaire de contrôler les contre-indications, les précautions d'emploi et les interactions potentielles du CBD avec les traitements actuels du patient. Il est également nécessaire d'informer et d'éduquer le patient sur la prise de CBD notamment sur les effets bénéfiques attendus du médicament afin de ne pas laisser espérer l'idée d'un « traitement miracle » qui soulagera toutes ses douleurs. Enfin, il faut préciser les posologies et modes d'administration du CBD et les risques liés à sa prise : effets indésirables, interactions médicamenteuses, conduite.

Le patient devra également être informé de l'hétérogénéité de la qualité des produits contenant du CBD disponibles sur le marché ainsi que de leur réglementation. Il est préférable d'orienter le patient vers une préparation magistrale contenant du CBD plutôt que sur un produit non thérapeutique en libre accès.

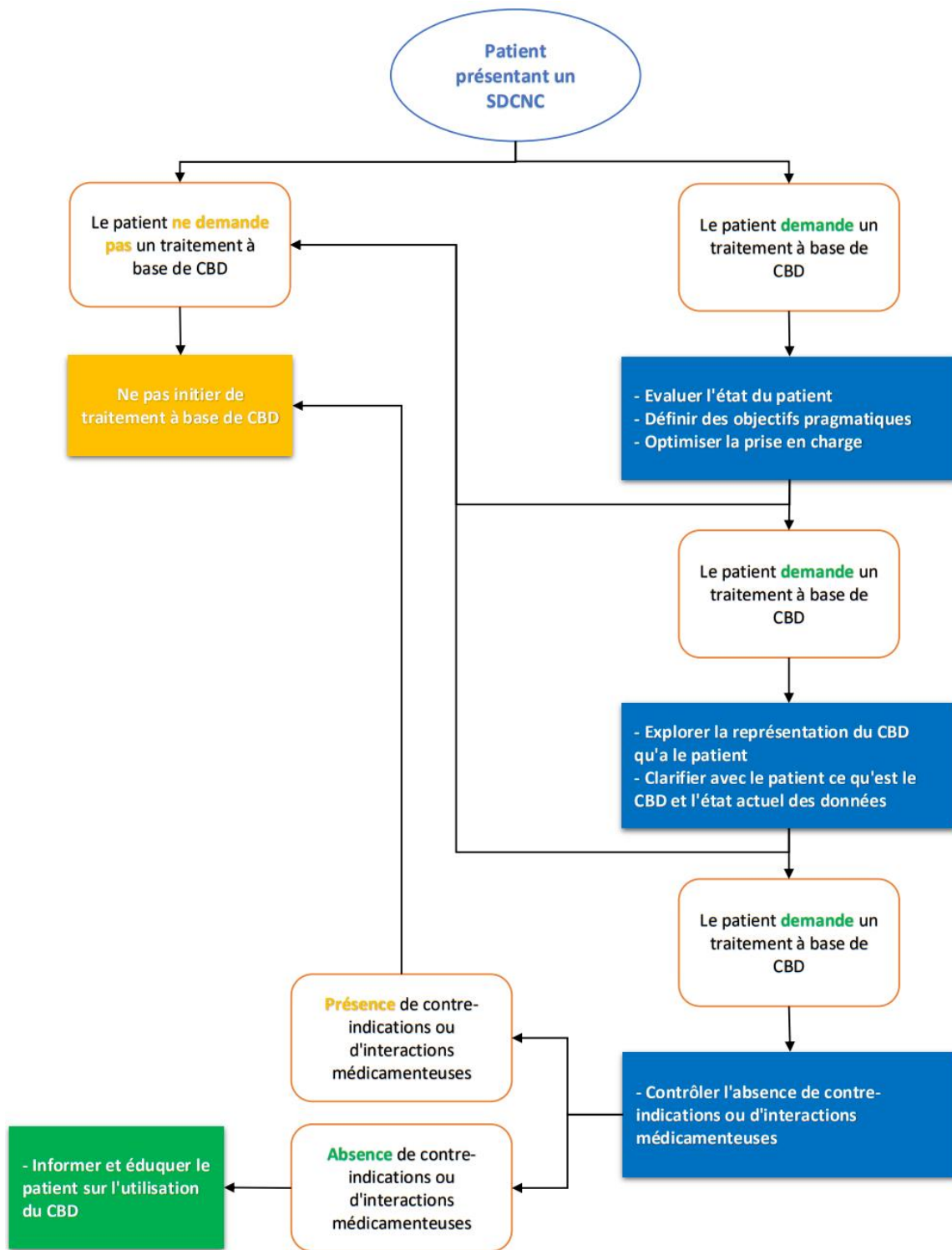


Figure 22 : Algorithme de décision pour la prescription ou la dispensation de CBD

CONCLUSION

Le syndrome douloureux chronique est un syndrome multidimensionnel, lorsque la douleur exprimée, quelles que soient sa topographie et son intensité, persiste ou est récurrente au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, répond insuffisamment au traitement, ou entraîne une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient. Cette douleur persistante dégrade toutes les dimensions de la vie du patient. De ce fait, la prise en charge se doit d'être multidisciplinaire afin de restaurer une qualité de vie acceptable pour le patient sans pour autant lui faire espérer une disparition de ses douleurs. Parmi les patients souffrant de douleurs chroniques, plus de 50% ont recours à des médecines complémentaires et alternatives, comme le cannabidiol (CBD).

Le CBD est un des deux principaux cannabinoïdes présents dans la plante *Cannabis sativa*. Il présente l'intérêt d'agir sur de nombreux récepteurs dont les récepteurs 5-HT_{1A}, TRPV1 et dopaminergiques, permettant de supposer une activité anxiolytique, sédatrice et antalgique, sans les effets psychoactifs indésirables du Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC). Il est également présenté comme sûr, sans effets indésirables ou interactions médicamenteuses. Ainsi, certains produits commercialisés contenant du CBD revendiquent un intérêt pour soulager les douleurs et le stress. Malgré la richesse de la littérature sur le sujet et les données chez l'animal, le CBD n'a pas apporté la preuve clinique de son efficacité dans la réduction des douleurs chroniques. Cependant, le CBD a montré un potentiel intérêt dans la prise en charge du SDCNC en réduisant la consommation des opiacés. De plus, son profil de sécurité n'est pas si sûr et un certain nombre d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses sont à prendre en compte lors d'une prescription ou d'une dispensation. De nombreux essais cliniques sont en cours et permettront de mieux définir la place du CBD dans la prise en charge complexe et multidimensionnelle du SDCNC.

Economiquement, le marché du CBD connaît une croissance importante depuis quelques années, reflet d'un attrait des consommateurs qui voient dans cette substance une panacée. Toutefois, cette croissance se transpose en pratique par la mise en vente dérégulée de produits qui ne possèdent aucun statut légal, dont la qualité et la composition ne sont pas contrôlées et qui revendiquent des allégations thérapeutiques injustifiées. Du fait de son profil de sécurité, la vente libre de CBD est un véritable problème de santé publique dont les conséquences peuvent être graves. Ce travail fournit un état des lieux des différents produits à base de CBD présents sur le marché, afin de comprendre leur intérêt dans la prise en charge du syndrome douloureux

chronique. Face à ce phénomène de consommation de produits non pharmaceutiques dans un objectif de soin, les préparations magistrales de CBD pourraient être une véritable alternative car ce sont des médicaments de qualité pharmaceutique nécessitant une prescription médicale.

Par la suite, il serait pertinent de réaliser une évaluation du niveau des connaissances et des comportements des professionnels de santé français, notamment des pharmaciens d'officine, vis-à-vis des produits à base de CBD afin de cibler les besoins de formation nécessaires à l'amélioration de la pratique. A partir de cette évaluation, il serait intéressant d'élaborer et diffuser des supports d'informations pédagogiques ciblés pour chaque profession et pour les patients.

THÈSE SOUTENUE PAR : Ludovic Ravelle-Chapuis

TITRE :

Place du cannabidiol (CBD) dans la prise en charge du syndrome douloureux chronique non cancéreux (SDCNC)

CONCLUSION :

Le syndrome douloureux chronique est un syndrome multidimensionnel, lorsque la douleur exprimée, quelles que soient sa topographie et son intensité, persiste ou est récurrente au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, répond insuffisamment au traitement, ou entraîne une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient. Cette douleur persistante dégrade toutes les dimensions de la vie du patient. De ce fait, la prise en charge se doit d'être multidisciplinaire afin de restaurer une qualité de vie acceptable pour le patient sans pour autant lui faire espérer une disparition de ses douleurs. Parmi les patients souffrant de douleurs chroniques, plus de 50% ont recours à des médecines complémentaires et alternatives, comme le cannabidiol (CBD).

Le CBD est un des deux principaux cannabinoïdes présents dans la plante Cannabis sativa. Il présente l'intérêt d'agir sur de nombreux récepteurs dont les récepteurs 5-HT1A, TRPV1 et dopaminergiques, permettant de supposer une activité anxiolytique, sédatrice et antalgique, sans les effets psychoactifs indésirables du Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC). Il est également présenté comme sûr, sans effets indésirables ou interactions médicamenteuses. Ainsi, certains produits commercialisés contenant du CBD revendiquent un intérêt pour soulager les douleurs et le stress. Malgré la richesse de la littérature sur le sujet et les données chez l'animal, le CBD n'a pas apporté la preuve clinique de son efficacité dans la réduction des douleurs chroniques. Cependant, le CBD a montré un potentiel intérêt dans la prise en charge du SDCNC en réduisant la consommation des opiacés. De plus, son profil de sécurité n'est pas si sûr et un certain nombre d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses sont à prendre en compte lors d'une prescription ou d'une dispensation. De nombreux essais cliniques sont en cours et permettront de mieux définir la place du CBD dans la prise en charge complexe et multidimensionnelle du SDCNC.

Economiquement, le marché du CBD connaît une croissance importante depuis quelques années, reflet d'un attrait des consommateurs qui voient dans cette substance une panacée. Toutefois, cette croissance se transpose en pratique par la mise en vente déréglée de produits qui ne possèdent aucun statut légal, dont la qualité et la composition ne sont pas contrôlées et qui revendiquent des allégations thérapeutiques injustifiées. Du fait de son profil de sécurité, la vente libre de CBD est un véritable problème de santé publique dont les conséquences peuvent être graves. Ce travail fournit un état des lieux des différents produits à base de CBD présents sur le marché, afin de comprendre leur intérêt dans la prise en charge du syndrome douloureux chronique. Face à ce phénomène de consommation de produits non pharmaceutiques dans un objectif de soin, les préparations magistrales de CBD pourraient être une véritable alternative car ce sont des médicaments de qualité pharmaceutique nécessitant une prescription médicale.

Par la suite, il serait pertinent de réaliser une évaluation du niveau des connaissances et des comportements des professionnels de santé français, notamment des pharmaciens d'officine, vis-à-vis des produits à base de CBD afin de cibler les besoins de formation nécessaires à l'amélioration de la pratique. A partir de cette évaluation, il serait intéressant d'élaborer et diffuser des supports d'informations pédagogiques ciblés pour chaque profession et pour les patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 08.08.23

LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE

Pour le Président
et par délégation
Pour le doyen empêché

La Directrice Administrative
Caroline VAN DER HEIJDÉ

Pr Michel SÈVE

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE

Dr Roseline Mazet

LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE

C.H.U. GRENOBLE ALPES
Pôle Pharmacie
Pr Benoit ALLENET
N° d'ordre section : 90767-H
N° RPPS : 10001831758

Pour la Présidente
et par délégation

Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

Pr Benoit Allenet

ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE DN-4	98
ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE NPSI.....	99
ANNEXE 3 : AUTO-QUESTIONNAIRE D'UNE PERSONNE DOULOUREUSE CHRONIQUE EN SOINS PRIMAIRES	100
ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE CONCIS DE LA DOULEUR.....	106
ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE DE MARSHALL	110
ANNEXE 6 : ECHELLE POMI	111
ANNEXE 7 : ECHELLE HAD.....	112
ANNEXE 8 : QUESTIONNAIRE SF-36	114
ANNEXE 9 : ECHELLE ALGOPLUS.....	116
ANNEXE 10 : ECHELLE DOLOPLUS	117
ANNEXE 11 : ECHELLE ECPA.....	118
ANNEXE 12 : ECHELLE EVENDOL	120

[Source : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/questionnaire_dn4.pdf, consultée le 31/08/2023]

Douleur neuropathique en 4 questions – 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** »

	OUI	NON
La douleur présente-t-elle un ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?		
▪ Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?		
▪ Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :		
▪ Hyperesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Hyperesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :		
▪ Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Score du patient = 0 / 10
OUI = 1 point NON = 0 point		

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 ;
- à chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non » ;
- à 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 %)

Source : Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Bourreau F, Brochet B, Bruxelle J et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005 ;114 :29-36.

Annexe 2 : Questionnaire NPSI

[Source : https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/08/image_npsi.pdf, consultée le 31/08/2023]

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 étai ?

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



[Source : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/auto-questionnaire_dune_personne_douloureuse_chronique_en_soins_primaires.pdf, consultée le 31/08/2023]

Auto-questionnaire d'une personne douloureuse chronique en soins primaires

À remplir par le patient

Date de remplissage :

Personne aidant au remplissage, le cas échéant :

PROFESSIONNELS PARTICIPANT À LA PRISE EN CHARGE DE VOTRE DOULEUR

(Nom, prénom, ville ou structure)

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Médecin traitant
<input type="text"/> | <input type="checkbox"/> Infirmier
<input type="text"/> | <input type="checkbox"/> Masseur-kinésithérapeute
<input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Pharmacien
<input type="text"/> | <input type="checkbox"/> Psychologue
<input type="text"/> | <input type="checkbox"/> Autres médecins
<input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Autres professionnels (à préciser, y compris les acteurs non conventionnels)
<input type="text"/> | | |

DESCRIPTION DE LA DOULEUR RESSENTIE AU COURS DE LA DERNIÈRE SEMAINE

Indiquez l'intensité de votre douleur par une note de 0 à 10
(0 = pas de douleur / 10 = la plus forte douleur que vous puissiez imaginer)

- | | |
|---|----------------------|
| <input type="checkbox"/> Actuellement : | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Habituellement (moyenne) : | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Dans les pires moments : | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Dans les meilleurs moments : | <input type="text"/> |

Votre douleur est-elle présente tous les jours : oui non

Au cours de la journée, la douleur est-elle : permanente intermittente

Si la douleur est intermittente, se manifeste-t-elle (vous pouvez cocher plusieurs cases) :

le matin l'après-midi le soir la nuit

Si lors d'activités spécifiques, lesquelles ? :

Si la douleur est permanente, y a-t-il des renforcements douloureux :

le matin l'après-midi le soir la nuit

RETENTISSEMENT DE LA DOULEUR SUR VOTRE ÉTAT

Précisez les éléments suivants en cochant une seule case par colonne :

Vous sentez-vous inquiet, stressé ou anxieux ?

- pas du tout
- un peu
- moyennement
- beaucoup
- énormément

Vous sentez-vous triste ou déprimé ?

- pas du tout
- un peu
- moyennement
- beaucoup
- énormément

Combien de temps dormez-vous, en moyenne chaque nuit (notez en heures) ?

Quelle est la qualité de votre sommeil ? (une seule réponse)

- excellente
- bonne
- moyenne
- mauvaise
- extrêmement mauvaise

Combien d'heures en moyenne dans la journée avez-vous passées en position couchée ou assise ou debout immobile sans dormir (sédentarité) ? :

Combien d'heures en moyenne avez-vous passées à faire une activité physique cette dernière semaine ? :

- Activité physique du quotidien : (à préciser) :
- Déplacements actifs :
 - marche
 - déplacement à vélo
 - monter et descendre des escaliers
- Autres activités physiques ou sportives de loisirs : (à préciser)

TRAITEMENTS DE LA DOULEUR

Indiquez votre traitement médicamenteux actuel pour la douleur (dernière ordonnance) :

Médicament	Date de début de la prescription	Posologie	Efficacité		Effets secondaires	
			Oui	Non	Oui	Non
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Quel soulagement global vous apporte votre traitement actuel (0 à 100 %) ? :

Commentaires éventuels :

Indiquez si possible tous les médicaments auparavant pris pour la douleur :

Médicament	Durée de la prescription	Posologie	Efficacité		Effets secondaires	
			Oui	Non	Oui	Non
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Commentaires (en particulier efficacité et cause(s) de l'arrêt) :

Avez-vous progressivement augmenté de vous-même la prise de médicaments antalgiques pour soulager votre douleur depuis l'apparition de celle-ci ? : oui non

Si oui, lesquels ? :

Auto-questionnaire d'une personne douloureuse chronique en soins primaires

Indiquez les différents traitements non médicamenteux ou techniques dont vous avez bénéficié pour la douleur depuis son début jusqu'à ce jour :

Thérapeutique	Type	Efficacité		Date et durée
		Oui	Non	
Rééducation/réadaptation en service hospitalier		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prise en charge par un masseur-kinésithérapeute		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Programme d'activité physique adaptée		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Éducation thérapeutique – Apprentissages de bonne santé		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Psychothérapie		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hypnose		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pleine conscience – Méditation		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Relaxation – Sophrologie		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Acupuncture		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Manipulations – Ostéopathie		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Stimulations électriques (TENS)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Chirurgies		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Infiltrations		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Autres (à préciser)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Associations d'usagers – Réseaux sociaux/ Internet – Outils informatiques/Apli		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Quels sont les moyens non médicamenteux soulageant la douleur que vous utilisez vous-même, en plus des divers traitements (repos, chaleur, froid, massage, position, activité, etc.) ?

Quels ont été jusqu'ici les traitements et/ou les moyens les plus efficaces pour soulager votre douleur ?

Auto-questionnaire d'une personne douloureuse chronique en soins primaires

INFORMATIONS SOCIALES

- Êtes-vous au chômage ? oui non
- Êtes-vous en invalidité ? oui non
- Êtes-vous en accident du travail ? oui non
Si oui, est-ce une rechute ? oui non
- Êtes-vous reconnu travailleur handicapé (RQTH) ? oui non
- Êtes-vous retraité ? oui non
- Êtes-vous en arrêt de travail ? oui non
Si oui, répondez aux questions suivantes :
 - depuis quelle date (jour, mois, année) ? :
 - pensez-vous reprendre votre travail au même poste ? oui non
 - envisagez-vous un reclassement professionnel ? oui non
- Percevez-vous une pension du fait de la douleur ? oui non
Si oui, pensez-vous que cette pension doit être réévaluée ? oui non
- Êtes-vous en litige avec la Sécurité sociale ? oui non
- Avez-vous fait l'objet d'une expertise (assurance, Sécurité sociale, etc.) ? oui non
- Attendez-vous une expertise ? oui non
- Y a-t-il des périodes dans le mois où vous rencontrez de réelles difficultés financières à faire face à vos besoins (alimentation, loyer, électricité-chauffage..) ? oui non
- En cas de difficultés, y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous héberger quelques jours en cas de besoin ? oui non
- En cas de difficultés, y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous apporter une aide matérielle ? oui non
Si oui, précisez la nature de cette aide matérielle (financière, etc.)
.....

Auto-questionnaire d'une personne douloureuse chronique en soins primaires

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Si l'origine de votre douleur est considérée comme connue par les médecins, quel est votre point de vue personnel sur cette origine ?

Si l'origine de votre douleur n'est pas connue des médecins, quel est votre avis personnel sur son origine ?

À votre avis, pourquoi votre douleur dure-t-elle aussi longtemps ?

Qu'attendez-vous d'une prise en charge de la douleur par le médecin traitant et l'équipe de soins de proximité ?

Quel est l'objectif principal dans votre vie, que vous poursuivez actuellement ?

Quel sera votre projet de vie, une fois le problème douloureux amélioré ?

[Source : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/questionnaire_concis_sur_les_douleurs.pdf, consultée le 31/08/2023]

Questionnaire concis de la douleur

QCD – Version courte

Cet auto-questionnaire* permet d'évaluer les principales dimensions de la douleur.
Il est utile pour réaliser l'évaluation initiale et pour assurer le suivi d'une douleur

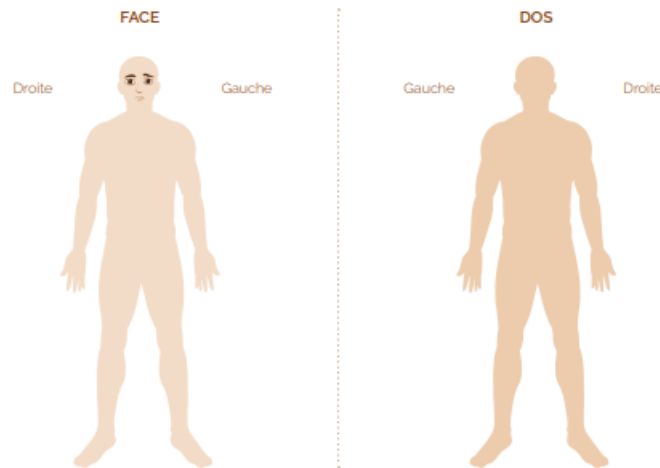
1. Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents). Au cours des huit derniers jours avez-vous ressenti d'autres douleurs que ce type de douleurs « familières » ?

OUI

NON

Si vous avez répondu « non » à la dernière question, il n'est pas utile de répondre aux questions suivantes.
Merci de votre participation.

2. Indiquez sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un « S » pour une douleur près de la surface de votre corps ou un « P » pour une douleur plus profonde dans le corps. Mettez aussi un « I » à l'endroit où vous ressentez la douleur la plus intense.



* Le Questionnaire concis de la douleur (QCD) est la version française du Brief Pain Inventory (BPI).

Source : Cleeland CS, University of Texas MD Anderson Center. Questionnaire concis sur les douleurs (format réduit). Houston: University of Texas MD Anderson Center, 1991.

www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/Departments-and-Divisions/Symlptom-Research/BPI-SF_French_24hrs_SAMPLE.pdf

3. Cocher le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus **intense** que vous avez ressentie la semaine dernière.

Pas de Douleur										Douleur maximale imaginable
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

4. Cocher le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus **faible** que vous avez ressentie la semaine dernière.

Pas de Douleur										Douleur maximale imaginable
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

5. Cocher le chiffre qui décrit le mieux votre douleur **en général**.

Pas de Douleur										Douleur maximale imaginable
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

6. Cocher le chiffre qui décrit le mieux votre douleur **en ce moment**.

Pas de Douleur										Douleur maximale imaginable
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Questionnaire concis de la douleur

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

8. La semaine dernière, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-ils apporté : pouvez-vous indiquer le pourcentage d'amélioration obtenue ?

Aucune amélioration					Amélioration complète					
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%

9. Cocher le chiffre qui décrit le mieux comment, la semaine dernière, la douleur a gêné votre :

Activité générale

Ne gêne pas					Gêne complètement					
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Humeur

Ne gêne pas					Gêne complètement					
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Capacité à marcher

Ne gêne pas					Gêne complètement					
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Questionnaire concis de la douleur

Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)

Ne gêne pas					Gêne complètement					
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Relations avec les autres

Ne gêne pas					Gêne complètement					
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Sommeil

Ne gêne pas					Gêne complètement					
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Goût de vivre

Ne gêne pas					Gêne complètement					
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Annexe 5 : Questionnaire de Marshall

[Source : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/questionnaire_marshall.pdf, consultée le 31/08/2023]

Questionnaire de Marshall

Cet auto-questionnaire* en deux questions, permet de repérer rapidement (30 sec.) les patients inactifs (36)

Consignes : vous choisissez une seule réponse et répondez à toutes les questions.

Date du passage du questionnaire :

Nom : Prénom :

Combien de fois par semaine faites-vous 20 minutes d'activité physique intense au point de transpirer ou de haleter ?
Par exemple : jogging, port de charge lourde, aérobic ou cyclisme à allure rapide, etc.

- Plus de 3 fois par semaine (score : 4)
- 1 à 2 fois par semaine (score : 2)
- Jamais (score : 0)

Combien de fois par semaine faites-vous 30 minutes d'activité physique modérée, ou de la marche, qui augmente votre fréquence cardiaque ou qui vont font respirer plus fort que normalement ?
Par exemple : tondre la pelouse, porter des charges légères, faire du vélo à allure modérée ou jouer du tennis en double, etc.

- Plus de 5 fois par semaine (score : 4)
- 3 à 4 fois par semaine (score : 2)
- 1 à 2 fois par semaine (score : 1)
- Jamais (score : 0)

Score du patient = 0

Lecture** des résultats

Reportez-vous au tableau ci-dessous

RÉSULTATS	COMMENTAIRES
Score égal ou supérieur à 4 ★★★★★★ → « suffisamment » actif	→ Encourager le pratiquant à continuer
Score de 0 à 3 ★★★★★★ → « insuffisamment » actif	→ Encourager le pratiquant à en faire plus

* Source : Marshall AL, Smith BJ, Bauman AE, Kaur S. Reliability and validity of a brief physical activity assessment for use by family doctors. Br J Sports Med 2005;39(5):294-7; discussion -7.

** Pour interpréter les résultats et aller plus loin, consulter la page 87 du livre « Les fondamentaux Sport Santé : 80 outils pour mieux évaluer et accompagner vos pratiquants » (FFEPGV) - Editions Amphora 2014.



Annexe 6 : Echelle POMI

[Source : http://www.ofma.fr/wp-content/uploads/2017/11/Echelle_POMI.pdf, consultée le 31/08/2023]



EHELLE POMI : DÉPISTAGE DU MÉSUSAGE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES

ANTALGIQUE(S) OPIOÏDE(S) CONCERNÉ(S) PAR CES QUESTIONS : codéine, tramadol, poudre d'opium, morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorpnone	Ouï	Non
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en QUANTITÉ PLUS IMPORTANTE, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS SOUVENT QUE PRESCRIT(S) sur votre ordonnance, c'est-à-dire réduit le délai entre deux prises ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu besoin de faire RENOUELEL VOTRE ORDONNANCE de ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS TÔT QUE PRÉVU ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu la SENSATION DE PLANER OU RESENTI UN EFFET STIMULANT après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
/ Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que vous étiez contrarié(e), c'est-à-dire pour SOULAGER OU SUPPORTER DES PROBLÈMES AUTRES QUE LA DOULEUR ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà CONSULTÉ PLUSIEURS MÉDECINS, y compris aux urgences, pour obtenir plus de ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score :	<input type="text"/>	

Compter 1 point par réponse positive. Faire la somme des réponses positives. Si le score est ≥ 2 , il est possible que vous présentiez un usage à risque de ce traitement antalgique. Il est recommandé d'en parler avec votre médecin traitant ou votre pharmacien en cas d'automédication.

Référence : Knisely JS et coll, 2008. Prescription Opioid Misuse Index: A Brief Questionnaire to Assess Misuse. Journal of Substance Abuse Treatment 35 (4): 380-386.

[Source : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil_echelle_had.pdf, consultée le 31/08/2023]

Outil associé à la recommandation de bonne pratique « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence »

Échelle HAD : Hospital Anxiety and Depression scale

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

- | | |
|---|---|
| <p>1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)</p> <ul style="list-style-type: none"> - La plupart du temps 3 - Souvent 2 - De temps en temps 1 - Jamais 0 | <p>9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jamais 0 - Parfois 1 - Assez souvent 2 - Très souvent 3 |
| <p>2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, tout autant 0 - Pas autant 1 - Un peu seulement 2 - Presque plus 3 | <p>10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plus du tout 3 - Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2 - Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1 - J'y prête autant d'attention que par le passé 0 |
| <p>3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, très nettement 3 - Oui, mais ce n'est pas trop grave 2 - Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1 - Pas du tout 0 | <p>11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, c'est tout à fait le cas 3 - Un peu 2 - Pas tellement 1 - Pas du tout 0 |
| <p>4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autant que par le passé 0 - Plus autant qu'avant 1 - Vraiment moins qu'avant 2 - Plus du tout 3 | <p>12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autant qu'avant 0 - Un peu moins qu'avant 1 - Bien moins qu'avant 2 - Presque jamais 3 |
| <p>5. Je me fais du souci</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très souvent 3 - Assez souvent 2 - Occasionnellement 1 - Très occasionnellement 0 | <p>13. J'éprouve des sensations soudaines de panique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vraiment très souvent 3 - Assez souvent 2 - Pas très souvent 1 - Jamais 0 |
| <p>6. Je suis de bonne humeur</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jamais 3 - Rarement 2 - Assez souvent 1 - La plupart du temps 0 | <p>14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision</p> <ul style="list-style-type: none"> - Souvent 0 - Parfois 1 - Rarement 2 - Très rarement 3 |
| <p>7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, quoi qu'il arrive 0 - Oui, en général 1 - Rarement 2 - Jamais 3 | |
| <p>8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presque toujours 3 - Très souvent 2 - Parfois 1 - Jamais 0 | |

Scores

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total A = _____

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D = _____

Interprétation

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie
- 8 à 10 : symptomatologie douteuse – 11 et plus : symptomatologie certaine.

Selon les résultats, il sera peut-être nécessaire de demander un avis spécialisé.

Références

- Zigmond A.S., Snaith R.P. *The Hospital Anxiety and Depression Scale*. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1983, 67, 361-370. Traduction française : J.F. Lépine.
- « L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie » sous la direction de J.D. Guelfi, éditions Pierre Fabre. Présentée également dans : *Pratiques médicales et thérapeutiques*, avril 2000, 2, 31.

[Source : <https://cliniquespinecor.ca/pdf/SF-36-francais.pdf>, consultée le 31/08/2023]

SF-36

Questionnaire au patient

▲ # de dossier	▲ Date (AAAA-MM-JJ)

RENSEIGNEMENTS

▲ Nom de famille	▲ Prénom

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est:

- Excellente
 Très bonne
 Bonne
 Médiocre
 Mauvaise

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment?

- Bien meilleur
 Plutôt meilleur
 À peu près pareil
 Plutôt moins bon
 Beaucoup moins bon

3. Les questions suivantes portent sur des activités quotidiennes. Est-ce que votre santé vous limite dans ces activités?

	Oui, beaucoup limité.e	Oui, un peu limité.e	Non, pas du tout limité.e
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport, etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux quilles, etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Soulever et porter les courses.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d. Monter plusieurs étages par l'escalier.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e. Monter un étage par l'escalier.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g. Marcher plus d'un kilomètre à pied.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h. Marcher plusieurs centaines de mètres.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i. Marcher une centaine de mètres.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, avez-vous eu certains des problèmes suivants à votre travail ou pendant vos activités quotidiennes suite à votre état de santé **physique**?

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Avez-vous accompli moins de choses que ce que vous auriez souhaité?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, avez-vous eu certains des problèmes suivants à votre travail ou pendant vos activités quotidiennes suite à votre état de santé **émotionnelle**?

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Avez-vous accompli moins de choses que ce que vous auriez souhaité?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état de santé, physique ou émotionnelle vous a gêné dans votre vie ou vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances?

- Pas du tout Un petit peu Moyennement Beaucoup Énormément

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques?

- Nulle Très faible Faible Moyenne Grande Très grande

8. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité.e dans votre travail ou vos activités domestiques?

- Pas du tout Un petit peu Moyennement Beaucoup Énormément

Les questions suivantes portent sur comment vous vous sentez et comment les choses sont allées pour vous au cours de ces 4 dernières semaines. Choisissez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous ressentez.

9. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où:	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
a. Vous vous êtes senti.e dynamique?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Vous vous êtes senti.e très nerveux.se?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Vous vous êtes senti.e si découragé.e que rien ne pouvait vous remonter le moral?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d. Vous vous êtes senti.e calme et détendu.e?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e. Vous vous êtes senti.e débordant.e d'énergie?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f. Vous vous êtes senti.e triste et abattu.e?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g. Vous vous êtes senti.e épuisé.e?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h. Vous vous êtes senti.e bien dans votre peau?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i. Vous vous êtes senti.e fatigué.e?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité.e dans votre travail ou vos activités domestiques?

- En permanence Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

11. Dans quelle mesure chacun des énoncés suivants sont-ils vrai ou faux pour vous?	Totalem vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt faux	Totalem faux
a. Je tombe malade plus facilement que les autres.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d. Je suis en parfaite santé.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

▲ Signature du patient

▲ Date

[Source : <https://www.doloplus.fr/pdf/algoplus-fr.pdf>, consultée le 31/08/2023]

Consignes pour la passation de la grille ALGOPLUS

L'échelle ALGOPLUS a été spécifiquement développée pour évaluer et permettre la prise en charge des douleurs aiguës chez un patient âgé pour tous les cas où une auto-évaluation fiable n'est pas praticable (troubles de la communication verbale).

L'utilisation d'ALGOPLUS est ainsi particulièrement recommandée pour le dépistage et l'évaluation des :

- pathologies douloureuses aiguës (ex : fractures, zona, post-op, ischémie, lumbago, rétentions urinaires...),
- accès douloureux transitoires (ex : névralgies faciales, poussées douloureuses sur cancer...),
- douleurs provoquées par les soins ou les actes médicaux diagnostiques.

L'échelle comporte cinq items (domaines d'observation). La présence d'un seul comportement dans chacun des items suffit pour coter « oui » l'item considéré. La simple observation d'un comportement doit impliquer sa cotation quelles que soient les interprétations étiologiques éventuelles de sa préexistence.

En pratique, pour remplir la grille, observer dans l'ordre : les expressions du visage, celles du regard, les plaintes émises, les attitudes corporelles et enfin le comportement général.

Chaque item coté « oui » est compté un point et la somme des items permet d'obtenir un score total sur cinq. Un score supérieur ou égal à deux permet de diagnostiquer la présence d'une douleur avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 80% et donc d'instaurer de façon fiable une prise en charge thérapeutique antalgique. Il est ensuite nécessaire de pratiquer régulièrement de nouvelles cotations. La prise en charge est satisfaisante quand le score reste strictement inférieur à deux.

Erreurs fréquemment rencontrées

Difficultés de repérage :

- Agrippement doit être coté « oui » quel que soit le support d'agrippement (patient lui-même, soignant ou tout autre support).

Cotation en fonction d'une interprétation étiologique du signe et non pas sur sa simple présence, par exemple :

- l'item « plaintes » coté « non » parce que le cri du patient est attribué à la démence ou parce que le patient crie depuis longtemps.
- l'item « comportements » coté « non » parce que l'agrippement à la barrière de protection est attribué à la peur de tomber.

www.doloplus.com



Echelle d'évaluation comportementale de la douleur aiguë chez la personne âgée présentant des troubles de la communication verbale



TOUT CHANGEMENT DE COMPORTEMENT CHEZ UNE PERSONNE ÂGÉE DOIT FAIRE ÉVOQUER LA DOULEUR



Evaluation de la douleur

Echelle d'évaluation comportementale de la douleur aiguë chez la personne âgée présentant des troubles de la communication verbale

Identification du patient

Date de l'évaluation de la douleur/...../...../...../...../...../...../...../...../...../...../...../.....						
Heurehhhhhh						
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
1 • Visage Froncement des sourcils, grimaces, crispation, mâchoires serrées, visage figé.												
2 • Regard Regard inattentif, fixe, lointain ou suppliant, pleurs, yeux fermés.												
3 • Plaintes « Aïe », « Ouille », « J'ai mal », gémissements, cris.												
4 • Corps Retrait ou protection d'une zone, refus de mobilisation, attitudes figées.												
5 • Comportements Agitation ou agressivité, agrippement.												
Total OUI	<input type="checkbox"/> /5	<input type="checkbox"/> /5	<input type="checkbox"/> /5	<input type="checkbox"/> /5	<input type="checkbox"/> /5	<input type="checkbox"/> /5						
Professionnel de santé ayant réalisé l'évaluation	<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe	<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe	<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe	<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe	<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe	<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe						

COPYRIGHT

Annexe 10 : Echelle Doloplus

[Source : <https://www.doloplus.fr/pdf/doloplus-fr.pdf>, consultée le 31/08/2023]

ECHELLE DOLOPLUS					
EVALUATION COMPORTEMENTALE DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE AGEE					
NOM :	Prénom :	DATES			
Service :					
Observation comportementale					
RETENTISSEMENT SOMATIQUE					
1 • Plaintes somatiques	• pas de plainte	0	0	0	0
	• plaintes uniquement à la sollicitation	1	1	1	1
	• plaintes spontanées occasionnelles	2	2	2	2
	• plaintes spontanées continues	3	3	3	3
2 • Positions antalgiques au repos	• pas de position antalgique	0	0	0	0
	• le sujet évite certaines positions de façon occasionnelle	1	1	1	1
	• position antalgique permanente et efficace	2	2	2	2
	• position antalgique permanente inefficace	3	3	3	3
3 • Protection de zones douloureuses	• pas de protection	0	0	0	0
	• protection à la sollicitation n'empêchant pas la poursuite de l'examen ou des soins	1	1	1	1
	• protection à la sollicitation empêchant tout examen ou soins	2	2	2	2
	• protection au repos, en l'absence de toute sollicitation	3	3	3	3
4 • Mimique	• mimique habituelle	0	0	0	0
	• mimique semblant exprimer la douleur à la sollicitation	1	1	1	1
	• mimique semblant exprimer la douleur en l'absence de toute sollicitation	2	2	2	2
	• mimique inexpressive en permanence et de manière inhabituelle (atone, figée, regard vide)	3	3	3	3
5 • Sommeil	• sommeil habituel	0	0	0	0
	• difficultés d'endormissement	1	1	1	1
	• réveils fréquents (agitation motrice)	2	2	2	2
	• insomnie avec retentissement sur les phases d'éveil	3	3	3	3
RETENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR					
6 • Toilette et/ou habillage	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0
	• possibilités habituelles peu diminuées (précautionneux mais complet)	1	1	1	1
	• possibilités habituelles très diminuées, toilette et/ou habillage étant difficiles et partiels	2	2	2	2
	• toilette et/ou habillage impossibles, le malade exprimant son opposition à toute tentative	3	3	3	3
7 • Mouvements	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0
	• possibilités habituelles actives limitées (le malade évite certains mouvements, diminue son périmètre de marche)	1	1	1	1
	• possibilités habituelles actives et passives limitées (même aidé, le malade diminue ses mouvements)	2	2	2	2
	• mouvement impossible, toute mobilisation entraînant une opposition	3	3	3	3
RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL					
8 • Communication	• inchangée	0	0	0	0
	• intensifiée (la personne attire l'attention de manière inhabituelle)	1	1	1	1
	• diminuée (la personne s'isole)	2	2	2	2
	• absence ou refus de toute communication	3	3	3	3
9 • Vie sociale	• participation habituelle aux différentes activités (repas, animations, ateliers thérapeutiques,...)	0	0	0	0
	• participation aux différentes activités uniquement à la sollicitation	1	1	1	1
	• refus partiel de participation aux différentes activités	2	2	2	2
	• refus de toute vie sociale	3	3	3	3
10 • Troubles du comportement	• comportement habituel	0	0	0	0
	• troubles du comportement à la sollicitation et itératif	1	1	1	1
	• troubles du comportement à la sollicitation et permanent	2	2	2	2
	• troubles du comportement permanent (en dehors de toute sollicitation)	3	3	3	3
COPYRIGHT		SCORE			

[Source : <https://sfap.org/system/files/ecpa.pdf>, consultée le 31/08/2023]

ÉVALUATION COMPORTEMENTALE DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Échelle ECPA

I - OBSERVATION AVANT LES SOINS

1/ EXPRESSION DU VISAGE : REGARD ET MIMIQUE

Visage détendu	0
Visage soucieux	1
Le sujet grimace de temps en temps	2
Regard effrayé et/ou visage crispé	3
Expression complètement figée	4

2/ POSITION SPONTANÉE au repos (recherche d'une attitude ou position antalgique)

Aucune position antalgique	0
Le sujet évite une position	1
Le sujet choisit une position antalgique	2
Le sujet recherche sans succès une position antalgique	3
Le sujet reste immobile comme cloué par la douleur	4

3/ MOUVEMENTS (OU MOBILITÉ) DU PATIENT (hors et/ou dans le lit)

Le sujet bouge ou ne bouge pas comme d'habitude*	0
Le sujet bouge comme d'habitude* mais évite certains mouvements	1
Lenteur, rareté des mouvements contrairement à son habitude*	2
Immobilité contrairement à son habitude*	3
Absence de mouvement** ou forte agitation contrairement à son habitude*	4

* se référer au(x) jour(s) précédent(s) ** ou prostration
N.B. : les états végétatifs correspondent à des patients ne pouvant être évalués par cette échelle

4/ RELATION À AUTRUI

Il s'agit de toute relation, quel qu'en soit le type : regard, geste, expression...	
Même type de contact que d'habitude*	0
Contact plus difficile à établir que d'habitude*	1
Évite la relation contrairement à l'habitude*	2
Absence de tout contact contrairement à l'habitude*	3
Indifférence totale contrairement à l'habitude*	4

* se référer au(x) jour(s) précédent(s)

II - OBSERVATION PENDANT LES SOINS

5/ Anticipation ANXIEUSE aux soins

Le sujet ne montre pas d'anxiété	0
Angoisse du regard, impression de peur	1
Sujet agité	2
Sujet agressif	3
Cris, soupirs, gémissements	4

6/ Réactions pendant la MOBILISATION

Le sujet se laisse mobiliser ou se mobilise sans y accorder une attention particulière	0
Le sujet a un regard attentif et semble craindre la mobilisation et les soins	1
Le sujet retient de la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins	2
Le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins	3
Le sujet s'oppose à la mobilisation ou aux soins	4

7/ Réactions pendant les SOINS des ZONES DOULOUREUSES

Aucune réaction pendant les soins	0
Réaction pendant les soins, sans plus	1
Réaction au TOUCHER des zones douloureuses	2
Réaction à l'EFFLEUREMENT des zones douloureuses	3
L'approche des zones est impossible	4

8/ PLAINTES exprimées PENDANT le soin

Le sujet ne se plaint pas	0
Le sujet se plaint si le soignant s'adresse à lui	1
Le sujet se plaint dès la présence du soignant	2
Le sujet gémit ou pleure silencieusement de façon spontanée	3
Le sujet crie ou se plaint violemment de façon spontanée	4

PATIENT

NOM : Prénom : Sexe : Âge :

Date :
Heure :

Service :
Nom du Cotateur :

SCORE

Échelle ECPA

Tous les mots de l'échelle sont issus du vocabulaire des soignants sans intervention de médecins.

L'échelle comprend **8 items** avec 5 modalités de réponses **cotées de 0 à 4**.

Chaque niveau représente un degré de douleur croissante et est exclusif des autres pour le même item.

Le score total varie donc de **0 (absence de douleur) à 32 (douleur totale)**.

CONSEILS D'UTILISATION

Les études statistiques de l'ECPA autorisent la cotation douloureuse du patient par une seule personne.

Le vocabulaire de l'échelle n'a jamais posé de problèmes dans les centres où elle a été utilisée.

Le temps de cotation varie selon l'entraînement du cotateur, mais oscille entre 1 et 5 minutes.

La seule mais indispensable précaution est de coter la dimension « Observation avant les soins » réellement avant les soins et non pas de mémoire après ceux-ci. Il y aurait alors contamination de la deuxième dimension sur la première.

La cotation douloureuse n'a pas de cadre restrictif : on peut coter à n'importe quel moment et répéter *ad libitum*.

Annexe 12 : Echelle Evendol

[Source : <https://pediadol.org/wp-content/uploads/2022/03/Evendol-A4-05-2021.pdf>, consultée le 31/08/2023]

**Evaluation
Enfant
Douleur**

Echelle validée
de la naissance à 7 ans.
Score de 0 à 15,
seuil de traitement 4/15.

Notez tout ce que vous observez... même si vous pensez que les signes ne sont pas dus à la douleur, mais à la peur, à l'inconfort, à la fatigue ou à la gravité de la maladie.

Nom	Signe absent	Signe faible ou passager	Signe moyen ou environ la moitié du temps	Signe fort ou quasi permanent	Evaluation à l'arrivée		Evaluations suivantes - Evaluations après antalgique ³											
					au repos ¹ ou calme (R)	à l'examen ² ou la mobilisation (M)	Antalgique		R		M		R		M			
							R	M	R	M	R	M	R	M				
Expression vocale ou verbale																		
pleure et/ou crie et/ou gémit et/ou dit qu'il a mal	0	1	2	3														
Mimique																		
a le front plissé et/ou les sourcils froncés et/ou la bouche crispée	0	1	2	3														
Mouvements																		
s'agite et/ou se raidit et/ou se crispe	0	1	2	3														
Positions																		
a une attitude inhabituelle et/ou antalgique et/ou se protège et/ou reste immobile	0	1	2	3														
Relation avec l'environnement																		
peut être consolé et/ou s'intéresse aux jeux et/ou communique avec l'entourage	normale 0	diminuée 1	très diminuée 2	absente 3														
Remarques	Score total /15																	
	Date et heure																	
	Initiales évaluateur																	

¹ Au repos ou calme (R) : observer l'enfant avant tout soin ou examen, dans les meilleures conditions possibles de confort et de confiance, par exemple à distance, avec ses parents, quand il joue...
² A l'examen ou la mobilisation (M) : il s'agit de l'examen clinique ou de la mobilisation ou palpation de la zone douloureuse par l'infirmière ou le médecin.
³ Réévaluer régulièrement en particulier après antalgique, au moment du pic d'action : après 30 à 45 minutes si oral ou rectal, 5 à 10 minutes si IV. Préciser la situation, au repos (R) ou à la mobilisation (M).
 EVENDOL est élaborée et validée pour mesurer la douleur de 0 à 7 ans, dans tous les contextes : de la douleur aiguë (cris, protestation), à la douleur installée prolongée (immobilité, prostration, jusqu'à l'atonie psychomotrice) ; pour les urgences : des simples consultations, suivies ou non d'hospitalisation, jusqu'à l'intervention SAMU ; en salle de réveil et en postopératoire ; dès la naissance à terme, à la maternité ou en néonatalogie, et jusqu'à l'âge où l'enfant peut s'évaluer lui-même. Référence : Pain 2012 ; Ped Emerg Care 2019. Contact : pediadol@yahoo.fr - © 2011 - Groupe EVENDOL.

**Evaluation
Enfant
Douleur**

Echelle validée
de la naissance à 7 ans.
Score de 0 à 15,
seuil de traitement 4/15.

Notez tout ce que vous observez... même si vous pensez que les signes ne sont pas dus à la douleur, mais à la peur, à l'inconfort, à la fatigue ou à la gravité de la maladie.

Nom	Signe absent	Signe faible ou passager	Signe moyen ou environ la moitié du temps	Signe fort ou quasi permanent	Evaluations suivantes - Evaluations après antalgique ³															
					R ¹		M ²		R		M		R		M		R		M	
					R	M	R	M	R	M	R	M	R	M	R	M	R	M		
Expression vocale ou verbale																				
pleure et/ou crie et/ou gémit et/ou dit qu'il a mal	0	1	2	3																
Mimique																				
a le front plissé et/ou les sourcils froncés et/ou la bouche crispée	0	1	2	3																
Mouvements																				
s'agite et/ou se raidit et/ou se crispe	0	1	2	3																
Positions																				
a une attitude inhabituelle et/ou antalgique et/ou se protège et/ou reste immobile	0	1	2	3																
Relation avec l'environnement																				
peut être consolé et/ou s'intéresse aux jeux et/ou communique avec l'entourage	normale 0	diminuée 1	très diminuée 2	absente 3																
Remarques	Score total /15																			
	Date et heure																			
	Initiales évaluateur																			

¹ Au repos ou calme (R) : observer l'enfant avant tout soin ou examen, dans les meilleures conditions possibles de confort et de confiance, par exemple à distance, avec ses parents, quand il joue...
² A l'examen ou la mobilisation (M) : il s'agit de l'examen clinique ou de la mobilisation ou palpation de la zone douloureuse par l'infirmière ou le médecin.
³ Réévaluer régulièrement en particulier après antalgique, au moment du pic d'action : après 30 à 45 minutes si oral ou rectal, 5 à 10 minutes si IV. Préciser la situation, au repos (R) ou à la mobilisation (M).
 EVENDOL est élaborée et validée pour mesurer la douleur de 0 à 7 ans, dans tous les contextes : de la douleur aiguë (cris, protestation), à la douleur installée prolongée (immobilité, prostration, jusqu'à l'atonie psychomotrice) ; pour les urgences : des simples consultations, suivies ou non d'hospitalisation, jusqu'à l'intervention SAMU ; en salle de réveil et en postopératoire ; dès la naissance à terme, à la maternité ou en néonatalogie, et jusqu'à l'âge où l'enfant peut s'évaluer lui-même. Référence : Pain 2012 ; Ped Emerg Care 2019. Contact : pediadol@yahoo.fr - © 2011 - Groupe EVENDOL.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haute Autorité de Santé. Parcours de santé de la personne douloureuse chronique. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2023. 161 p. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/argumentaire_parcours_de_sante_dune_personne_presentant_une_douleur_chronique.pdf
2. Article 2 - Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. - Légifrance [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000006290521
3. Règlement (CE) n° 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires [Internet]. OPOCE; Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32002R0178>
4. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922
5. Jouy A, Foucault B de. Dictionnaire illustré de botanique. Mèze: Biotope éditions; 2016.
6. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689876/2007-04-27
7. Directive 2014/40/UE du Parlement européen et du Conseil du 3 avril 2014 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres en matière de fabrication, de présentation et de vente des produits du tabac et des produits connexes, et abrogeant la directive 2001/37/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L avr 3, 2014. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2014/40/oj/fra>
8. Article L5131-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028655292
9. Article L5111-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689868
10. Article L5121-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104474

11. Collège des pharmaciens conseillers et maitres de stage, Guide de stage de pratique professionnelle en officine, Qu'est-ce qu'un médicament ? – [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur : <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/quest-ce-quun-medicament/>
12. Vibert JFMG, Willer JC. Neurophysiologie: de la physiologie à l'exploration fonctionnelle, avec simulateur informatique. 3e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2019. (Campus illustré).
13. Argueta DA, Ventura CM, Kiven S, Sagi V, Gupta K. A Balanced Approach for Cannabidiol Use in Chronic Pain. *Front Pharmacol*. 2020;11:561.
14. Alvarez JC, Pelissier AL, Mura P, Goullé JP. Le cannabidiol (CBD): aspects analytiques et toxicologiques. *Therapies*. 2023;S0040595723000343.
15. Micallef J, Batisse A, Revol B. Pharmacologie du cannabidiol : points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme. *Therapies*. 2022;77(5):585-90.
16. Bonn-Miller MO, Loflin MJE, Thomas BF, Marcu JP, Hyke T, Vandrey R. Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online. *JAMA*. 2017;318(17):1708-9.
17. Arnold JC, McCartney D, Suraev A, McGregor IS. The safety and efficacy of low oral doses of cannabidiol: An evaluation of the evidence. *Clin Transl Sci*. 2023;16(1):10-30.
18. De Gregorio D, McLaughlin RJ, Posa L, Ochoa-Sanchez R, Enns J, Lopez-Canul M, et al. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):136-50.
19. Urits I, Gress K, Charipova K, Habib K, Lee D, Lee C, et al. Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020;34(3):463-77.
20. Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8870.
21. VanDolah HJ, Bauer BA, Mauck KF. Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(9):1840-51.
22. Mick G, Perrot S, Poulain P, Serrie A, Eschalier A, Langley P, et al. Impact sociétal de la douleur en France : résultats de l'enquête épidémiologique National Health and Wellness Survey auprès de plus de 15 000 personnes adultes. *Douleurs Eval - Diagn - Trait*. 2013;14(2):57-66.

23. Serrie A, Delorme C, Navez ML. Médecine de la douleur pour le praticien. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2020. (Pour le praticien).
24. Rosenberg EI, Genao I, Chen I, Mechaber AJ, Wood JA, Faselis CJ, et al. Complementary and alternative medicine use by primary care patients with chronic pain. *Pain Med Malden Mass.* 2008;9(8):1065-72.
25. Lucile Moglia. Avis de médecins généralistes picards sur le cannabis médical comme potentiel outil thérapeutique. Médecine humaine et pathologie. [Thèse d'exercice]. Amiens, France : Université de Picardie Jule Verne ; 2022. dumas-03821295.
26. Tortora GJ, Derrickson B, Bain R, Pariaud F. Anatomie et physiologie. 6e éd. Louvain-la-Neuve (Belgique): De Boeck supérieur; 2022.
27. Le Bars D, Willer JC. Physiologie de la douleur. EMC - Anesth-Réanimation. 2004;1(4):227-66.
28. Coquery JM, Tajeddine N, Gailly P. Neurosciences. Louvain-la-Neuve [Paris]: De Boeck supérieur; 2015. (Neurosciences et cognition).
29. Brunton LL, Knollmann BC, éditeurs. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Fourteenth edition. New York: McGraw Hill; 2023.
30. Académie nationale de médecine, Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/search/results?titre=souffrance>
31. Collège des enseignants de neurologie, éditeur. Neurologie: réussir son DFASM. 6e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2021. (Les référentiels des collèges).
32. Vader K, Bostick GP, Carlesso LC, Hunter J, Mesaroli G, Perreault K, et al. La définition révisée de la douleur de l'IASP et les notes complémentaires : les considérations pour la profession de la physiothérapie. *Physiother Can.* 2021;73(2):106-9.
33. OMS, CIM-11, la classification internationale des maladies onzième révision [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <https://icd.who.int/fr>
34. International Association for the Study of Pain (IASP), Terminology [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>

35. Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur (SFETD), Outils auto-évaluation [Internet]. [cité 29 août 2023]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/outils-auto-evaluation/>
36. Association Doloplus, L'échelle Doloplus [Internet]. [cité 29 août 2023]. Disponible sur: <https://www.doloplus.fr/lechelle-doloplus/>
37. Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP), Echelle ECPA [Internet]. [cité 29 août 2023]. Disponible sur: <https://sfap.org/system/files/ecpa.pdf>
38. Pédiadol, EVENDOL : une échelle pour évaluer la douleur de tout enfant de moins de 7 ans [Internet]. [cité 29 août 2023]. Disponible sur: <https://pediadol.org/evendol-echelle-pour-evaluer-la-douleur-de-lenfant-de-moins-de-7-ans-aux-urgences/>
39. Bellien J. Pharmacologie des médicaments de la douleur, des pathologies inflammatoires, immunitaires et rhumatismales et de l'anesthésie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2020.
40. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
41. Prescrire rédaction. Substance opioïdes. Interactions médicamenteuses. 2023;
42. Société française d'étude et de traitement de la douleur, Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte, recommandations de bonne pratique clinique par consensus formalisé [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/06/cahier_sfetd_n_4_recos_opioi_des_forts.pdf
43. Guy GP, Zhang K, Bohm MK, Losby J, Lewis B, Young R, et al. Vital Signs: Changes in Opioid Prescribing in the United States, 2006–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(26):697-704.
44. Compton WM, Jones CM, Baldwin GT. Relationship between Nonmedical Prescription-Opioid Use and Heroin Use. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* 2016;374(2):154-63.
45. Chenaf C, Kaboré JL, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain.* 2019;23(1):124-34.

46. Mhalla A, Baudic S, De Andrade DC, Gautron M, Perrot S, Teixeira MJ, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain*. 2011;152(7):1478-85.
47. Hodaj H, Alibeu JP, Payen JF, Lefaucheur JP. Treatment of Chronic Facial Pain Including Cluster Headache by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex With Maintenance Sessions: A Naturalistic Study. *Brain Stimulat*. 2015;8(4):801-7.
48. Buchmuller A, Navez M, Millette-Bernardin M, Pouplin S, Presles E, Lantéri-Minet M, et al. Value of TENS for relief of chronic low back pain with or without radicular pain: Value of TENS for relief of chronic low back pain. *Eur J Pain*. 2012;16(5):656-65.
49. Gibson W, Wand BM, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017 [Internet]. [cité 25 août 2023] Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011976.pub2>
50. Resende L, Merriwether E, Rampazo ÉP, Dailey D, Embree J, Deberg J, et al. Meta-analysis of transcutaneous electrical nerve stimulation for relief of spinal pain. *Eur J Pain*. 2018;22(4):663-78.
51. Lee MS, Ernst E. Acupuncture for pain: An overview of Cochrane reviews. *Chin J Integr Med*. 2011;17(3):187-9.
52. Haute Autorité de Santé (HAS), Éducation thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
53. Denise Millstine, Le manuel MSD Version pour professionnels de la santé, Revue générale des médecines complémentaires et alternatives [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/sujets-sp%C3%A9ciaux/m%C3%A9decines-int%C3%A9gratives-compl%C3%A9mentaires-et-alternatives/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-m%C3%A9decines-compl%C3%A9mentaires-et-alternatives>
54. Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (UNODC), Méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse du cannabis et des produits du cannabis [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.unodc.org/documents/scientific/Cannabis-F.pdf>

55. Bruneton J, Poupon E. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 5e éd. Paris: Lavoisier Tec & doc; 2016.
56. Gouvernement du Canada, Santé Canada, Au sujet du cannabis [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/sujet.html>
57. Wikipédia, Cannabis (usage récréatif) [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cannabis_\(usage_r%C3%A9cr%C3%A9atif\)&oldid=204880553](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cannabis_(usage_r%C3%A9cr%C3%A9atif)&oldid=204880553)
58. Gouvernement du Canada, Agence canadienne d'inspection des aliments, Biologie du Cannabis sativa L. (Cannabis, chanvre, marijuana) [Internet]. [cité 17 juill 2023]. 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#a41>
59. Boutefnouchet S. Pharmacognosie: obtention et propriétés des substances actives médicamenteuses d'origine naturelle. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2020. (Les cours de L2-M2 pharma).
60. Université Côte d'Azur, CNRS, Cheminformatic Tools and Databaspharmacology, Cannabidiol [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: <https://chemoinfo.ipmc.cnrs.fr/MOLDB/browse.php>
61. National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, PubChem, Cannabidiol [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644019>
62. Marzorati S, Friscione D, Picchi E, Verotta L. Cannabidiol from inflorescences of Cannabis sativa L.: Green extraction and purification processes. Ind Crops Prod. 2020;155:112816.
63. Article R5181 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006801195
64. Arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5181 pour le cannabis.
65. Renaud Colson, La légalité du delta-9-tétrahydrocannabinol à l'ère du cannabis industriel [Internet]. Reueil Dalloz; 2018 [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.univ->

nantes.fr/medias/fichier/legalite-du-thc-v4_1524258880099-
pdf?ID_FICHE=80231&INLINE=FALSE

66. Article R5132-86 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000027516352/2013-06-08/
67. Leo Da Veiga, Les Echos Entrepreneurs, CBD : comment Kanavape a fait bouger les lignes. [Internet]. 2021 [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://business.lesechos.fr/entrepreneurs/juridique/0610631724225-cbd-comment-kanavape-a-fait-bouger-les-lignes-342828.php#Xtor=AD-6000>
68. Procédure pénale contre B S et C A [Internet]. 2020 [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A62018CJ0663>
69. Arrêté du 30 décembre 2021 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique.
70. Décret n° 2022-194 du 17 février 2022 relatif au cannabis à usage médical. 2022-194 févr 17, 2022.
71. Décision n° 444887 du 29 décembre 2022 du Conseil d'Etat statuant au contentieux.
72. Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), Nouveaux aliments [Internet]. 2023 [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/novel-food>
73. Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), Les évaluations du cannabidiol en tant que nouvel aliment sont suspendues dans l'attente de nouvelles données [Internet]. 2022 [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/news/cannabidiol-novel-food-evaluations-hold-pending-new-data>
74. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA), Le CBD [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/le-cbd>
75. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.
76. Commission Européenne (CE), CosIng - Cosmetics Ingredients [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/>

77. Ministère des Solidarités et de la Santé, Base de données publique des médicaments, Fiche info - EPIDYOLEX 100 mg/mL, solution buvable [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61680130>
78. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, Epidyolex 100mg/mL, solution buvable [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=61680130>
79. European Medicines Agency, Epidyolex, INN-cannabidiol [Internet]. 2023 [cité 18 juill 2023]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_fr.pdf
80. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Bonnes Pratiques de Préparation 2023 [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/02/20230802-bonnes-pratiques-de-preparation-08-2023.pdf>
81. Syndicat national de la préparation pharmaceutique (SN2P), Pharmaciens des préparatoires de France (Pref), Préparations magistrales et prise en charge de la douleur [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.preparationmagistrale.fr/upload/news/4555GUIDEPREF-Pry-p.pdf>
82. Décret n° 2006-1498 du 29 novembre 2006 déterminant les règles selon lesquelles certaines catégories de préparations magistrales et officinales peuvent être exclues du remboursement et modifiant le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000274530>
83. L'assurance maladie, Préparations magistrales et officinales [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/regles-delivrance-prise-charge/delivrance-preparations-magistrales-officinales>
84. Easyprep CBD, Remboursement-Prix [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.easyprepcbd.fr/remboursement-prix/>
85. The Greenstore, Boutique de CBD en ligne [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur : <https://thegreenstore.fr/>

86. CBD.fr, CBD Shop Vente en Ligne [cité 28 août 2023]. Disponible sur : <https://www.cbd.fr/>
87. La Ferme du CBD - Cannabis légal - Fleurs, huiles, résines [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur : <https://www.lafermeducbd.fr/>
88. Cather JC, Cather JC. Cannabidiol primer for healthcare professionals. *Bayl Univ Med Cent Proc.* 2020;33(3):376-9.
89. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), Les produits du tabac et produits connexes [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-produits-du-tabac-et-produits-connexes>
90. le petit vapoteur, E liquide CBD, meilleur e liquide CBD, e liquide CBD fabriqué en France [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: <https://www.lepetitvapoteur.com/fr/573-e-liquide-cbd>
91. Etude Yougov France pour le HuffPost réalisée par sondage en ligne sur 1038 personnes représentatives de la population nationale française âgée de 18 ans et plus sur le panel propriétaire YouGov France du 31 janvier au 1 février 2022.
92. Etude 2021 sur les habitudes de consommations du Cannabidiol (CBD) en Suisse par uWeed et la CI Chanvre.
93. Étude Ifop pour CBD grams.com réalisée par questionnaire auto administré en ligne du 11 au 17 mai 2021 auprès d'un échantillon de 2 025 personnes, représentatif de la population française âgée de 18 ans et plus résidant en France métropolitaine.
94. Santé Publique France, Les usages de cannabis en population adulte en 2021 [Internet]. [cité 23 août 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/les-usages-de-cannabis-en-population-adulte-en-2021>
95. Businesscoot. Le marché du CBD en France. 2023.
96. Conférence des Nations unies sur le commerce et le développement (CNUCED), Adaptable et durable, le chanvre peut être vecteur de croissance dans les pays en développement [Internet]. [cité 23 août 2023]. Disponible sur : <https://unctad.org/fr/news/adaptable-et-durable-le-chanvre-peut-etre-vecteur-de-croissance-dans-les-pays-en-developpement>

97. Interchanvre, La culture [Internet]. [cité 23 août 2023]. Disponible sur: https://www.interchanvre.org/la_culture#les_chiffres_cles
98. 321CBD, : Achat CBD en ligne [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: <https://www.321cbd.com/fr/>
99. Weedy, Shop CBD (Cannabidiol), Achat de CBD en France [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: <https://weedy.fr/>
100. CBDeau, Achat de CBD légal en France et certifié : résine, fleur, etc. [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: <https://www.cbdeau.fr/>
101. Justbob, le meilleur magasin cbd online [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: <https://www.justbob.fr/>
102. Pharmashopi, Pharmacie en ligne et parapharmacie en ligne [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur : https://www.pharmashopi.com/?gclid=Cj0KCQjwi7GnBhDXARIsAFLvH4mr2LQ1TzeUEllekt-XQ8EEuE5Ptq7IKqrTs9HCUcddY8BIwk6rseEaAqIMEALw_wcB
103. Henson JD, Vitetta L, Hall S. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol medicines for chronic pain and mental health conditions. *Inflammopharmacology*. 2022;30(4):1167-78.
104. Schott M. Insights on cannabidiol's antiallodynic and anxiolytic mechanisms of action in a model of neuropathic pain. *Pain Rep*. 2019;4(5):e774.
105. de Almeida DL, Devi LA. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8(6):e00682.
106. Prescrire rédaction, Prouver l'efficacité d'un traitement. 2023.
107. 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.
108. 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*. 2020;132(1):56-61.

109. 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*. 2019;160(4):860-9.
110. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil*. 2003;17(1):21-9.
111. 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*. 2018;50(2):461-4.
112. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: Results from 34 ?N of 1? studies. *Anaesthesia*. 2004;59(5):440-52.
113. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Med*. 2022;20(1):259.
114. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(1):9-28.
115. 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*. 2019;176(11):911-22.
116. Boehnke KF, Gagnier JJ, Matallana L, Williams DA. Substituting Cannabidiol for Opioids and Pain Medications Among Individuals With Fibromyalgia: A Large Online Survey. *J Pain*. 2021;22(11):1418-28.
117. Cleirec G, Peloso C. Étude pilote CANNNAVAP : efficacité du cannabidiol inhalé par cigarette électronique dans la réduction de consommation ou le sevrage en cannabis. *Thérapie*. 2022;77(6):771-771.
118. Taylor L, Gidal B, Blakey G, Tayo B, Morrison G. A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. *CNS Drugs*. 2018;32(11):1053-67.

119. Prescrire Rédaction. Substance Cannabidiol. Interactions médicamenteuses. 2023.
120. Drugs.com, Cannabidiol Monograph for Professionals. [Internet]. [cité 23 août 2023]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/monograph/cannabidiol.html>
121. Willeman T, Micallef J, Alvarez J, Revol B. Consommer du CBD ou conduire, faut-il choisir ?. Therapie. 2022.
122. Décision - Pourvoi n°22-85.530 | Cour de cassation [Internet]. Disponible sur: https://www.courdecassation.fr/decision/6492974417c95e05dbf9ded3?search_api_fulltext=thc&op=Rechercher&previousdecisionpage=0&previousdecisionindex=0&nextdecisionpage=0&nextdecisionindex=2

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

PLACE DU CANNABIDIOL (CBD) DANS LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME
DOULOUREUX CHRONIQUE NON CANCEREUX (SDCNC)

RÉSUMÉ :

Les douleurs chroniques sont définies comme un syndrome multidimensionnel, lorsque la douleur exprimée, quelles que soient sa topographie et son intensité, persiste ou est récurrente au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, répond insuffisamment au traitement, ou entraîne une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient. Cette douleur persistante dégrade toutes les dimensions de la vie du patient. De ce fait, la prise en charge se doit d'être multidisciplinaire afin de restaurer une qualité de vie acceptable pour le patient sans pour autant lui faire espérer une disparition de ses douleurs. Les douleurs chroniques touchent près de 30% des adultes français et génèrent un impact majeur sur la qualité de vie des patients ainsi que sur la société. Parmi les patients souffrant de douleurs chroniques, plus de 50% ont recours à des médecines complémentaires et alternatives, comme le cannabidiol (CBD). Le CBD est un des deux principaux cannabinoïdes présents dans la plante *Cannabis sativa*. Il présente l'intérêt d'agir sur de nombreux récepteurs, dont les récepteurs 5-HT_{1A}, TRPV1 et dopaminergiques, permettant de supposer une activité anxiolytique, sédatrice et antalgique, sans les effets psychoactifs indésirables du Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC). Il est également présenté comme sûr, sans effets indésirables ou interactions médicamenteuses. Ainsi, certains produits commercialisés contenant du CBD revendiquent un intérêt pour soulager les douleurs et le stress. Or, à ce jour, le CBD n'a pas apporté la preuve clinique de son efficacité dans le soulagement du syndrome douloureux chronique bien qu'un potentiel effet bénéfique dans la réduction de l'anxiété et de la consommation d'opiacés soit souligné dans certaines études. De nombreux essais cliniques sont en cours et permettront de mieux définir la place du CBD dans la prise en charge complexe et multidimensionnelle du SDCNC. Du fait, notamment de ces allégations thérapeutiques, le marché mondial du CBD connaît une croissance importante depuis quelques années, reflet d'un attrait des consommateurs qui voient dans cette substance une panacée. Toutefois, cette croissance se transpose en pratique par la mise en vente déréglée de produits qui ne possèdent aucun statut légal, dont la qualité et la composition ne sont pas contrôlées et qui revendiquent des allégations thérapeutiques injustifiées. Du fait de son profil de sécurité, la vente libre de CBD est un véritable problème de santé publique dont les conséquences peuvent-être graves. Ce travail fournit un état des lieux des connaissances sur l'efficacité, la tolérance et les différents produits à base de CBD présents sur le marché, afin de comprendre leur intérêt dans la prise en charge du syndrome douloureux chronique. Face à ce phénomène de consommation de produits non pharmaceutiques dans un objectif de soin, les préparations magistrales de CBD pourraient être une véritable alternative car ce sont des médicaments de qualité pharmaceutique nécessitant une prescription médicale.

MOTS CLÉS : Cannabidiol, CBD, Douleurs chroniques, Syndrome douloureux chronique, Prise en charge, Efficacité, Préparations magistrales

SPÉCIALITÉ : Officine