

**Élaboration d'une synthèse pratique pour le médecin  
généraliste concernant le cannabidiol dans le cadre des  
douleurs chroniques.**

Revue de la littérature et entretiens semi-directifs avec des spécialistes.

**Auteur : Chloé Wautier.**

**Promoteur : Dr Eric Vincke.**

## Liste des abréviations :

2-AG	2-arachidonoylglycérol
AMC	Association Médicale Canadienne
AMM	autorisation de mise sur le marché
CB1	récepteur cannabinoïde de type 1
CB2	récepteur cannabinoïde de type 2
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CBD	cannabidiol
CDLH	Cebam Digital Library for Health
ERC	Essai randomisé contrôlé
EVA	Echelle Visuelle Analogique
HAS	Haute Autorité de Santé
KCE	Centre fédéral d'expertise (belge)
NICE	National Institute for health and Care
NPS	Neuropathic Pain Scale
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PO	Per os
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SEP	Sclérose en plaque
SSMG	Médecine générale
TFE	Travail de fin d'étude
THC	tétrahydrocannabinol
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRPV1	Transient Receptor Potential Vanilloïde 1

## Table des matières

<b>ABSTRACT</b> .....	5
<b>1. Introduction</b> .....	6
<b>2. Méthodologie</b> .....	9
➤ Système intégré « Evidence liker » dans Healthone .....	9
➤ Sites de synthèse des guides de bonne pratique .....	9
➤ Revues systématiques via les méta-moteurs de recherche et via pubmed .....	9
➤ Littérature primaire .....	10
➤ Entretiens semi-directifs avec des spécialistes .....	11
<b>3. Résultats</b> .....	12
<b>3.1. Qu'entend-on par usage médical de cannabis ?</b> .....	12
<b>3.2. Informations générales</b> .....	13
➤ Le système endocannabinoïde .....	13
➤ Les différentes sortes de cannabinoïdes .....	14
<b>3.3. Pharmacologie du cannabis et système endocannabinoïde</b> .....	15
➤ Action du CBD sur le système endocannabinoïde. ....	15
➤ Action du CBD sur d'autres systèmes. ....	16
➤ Pharmacocinétique .....	17
<b>3.4. Efficacité dans la douleur</b> .....	18
➤ Cannabis médical au sens large, généralement avec THC. ....	18
➤ Cannabidiol seul, sans THC. ....	18
<b>3.5. Effets indésirables</b> .....	21
<b>3.6. Interactions médicamenteuses</b> .....	24
➤ Substances modifiant la métabolisation du CBD .....	24
➤ Le CBD, lui-même un inhibiteur des CYP450 .....	25
➤ Interactions pharmacodynamiques .....	26
<b>3.7. Risque d'abus et de dépendance</b> .....	27
<b>3.8. Étiquetage des produits en vente libre</b> .....	28
<b>3.9. Posologie et mode d'administration</b> .....	29
<b>3.10. Comment prescrire ?</b> .....	31
<b>3.11. Aspect législatif</b> .....	31
➤ L'herbe et la plante de cannabis .....	31
➤ Le cannabis sous forme de médicament .....	31
➤ Le CBD pur (<0,2% THC) .....	32
<b>3.12. Aspect financier</b> .....	33
➤ Une prescription magistrale de CBD 10%, retirée en pharmacie .....	33
➤ CBD 10% acheté dans un CBD shop en Belgique .....	33
➤ CBD 10% acheté sur internet .....	33
<b>4. Discussion</b> .....	34
➤ Difficultés rencontrées, limitations et biais .....	34
➤ Comparaison des résultats avec la réalité du terrain .....	35

➤ Comment expliquer ce manque d'étude clinique ? .....	36
➤ Réflexion et avis personnel concernant le CBD dans la douleur .....	37
<b>5. Conclusion</b> .....	<b>38</b>
➤ Résumé des informations utiles pour le généraliste.....	38
➤ Utilité de ce travail et ouvertures futures .....	40
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>41</b>
 ANNEXE 1 : Bases de données consultées, équation et mots clés utilisés pour la stratégie de recherche. ....	 44
ANNEXE 2 : Détails des articles retenus selon les bases de données consultées .....	46
ANNEXE 3 : Médicaments à base de cannabinoïdes ayant reçu une autorisation de mise sur le marché. ....	49
ANNEXE 4 : Echelle EQ-5D-5L .....	50
ANNEXE 5 : Neuropathic Pain Scale (NPS) .....	51
ANNEXE 6 : Question de recherche proposée par le National Institute For health and Care excellence .....	52

**Indexation :**

QR21 ; Q04 ; QS41 ; A01 ; QR6 ; QT33.  
(Q04 : considérer un nouveau code : « cannabidiol »)

## **ABSTRACT.**

**Introduction :** Le cannabidiol (CBD) est un composé non psychoactif du cannabis qui nourrit de plus en plus de débats politiques, scientifiques et sociétaux. Des recherches précliniques suggèrent qu'il pourrait entre autres soulager la douleur. Les médecins généralistes peuvent rédiger une prescription magistrale d'huile de cannabidiol depuis l'arrêté royal de 2015. Les médecins manquent cependant de connaissance médicale concernant cette molécule et une information claire n'est pas facile à trouver.

**Objectif :** réaliser une synthèse pratique des informations de base que doit connaître un médecin généraliste concernant l'usage du cannabidiol dans la douleur chronique: pharmacologie, efficacité, sécurité, effets secondaires, interactions, posologie, coût,...

**Méthode :** Revue de la littérature suivant la pyramide trouvée sur le site de la CDLH. D'abord des informations générales via les sites de synthèses (Dynamed, Uptodate, BMJ Best practice et ebpracticenet) et les guides de bonne pratique de différents pays (SSMG, HAS, NICE, KCE, ...) avec le mot « cannabidiol » ou « cannabis ». Ensuite, recherche d'informations plus ciblées dans Trip data base, CISMef, Sumsearch, Pubmed et Google scholar avec essentiellement les termes « cannabidiol AND pain ». Ces informations ont été enrichies via des entretiens semi-directifs avec des spécialistes ayant l'habitude d'utiliser le cannabidiol.

**Résultats :** Différents domaines ont été abordés et les informations de base concernant chaque thème ont été résumées. Les domaines abordés sont: pharmacologie du cannabidiol, efficacité dans la douleur, interactions, effets secondaires, abus/dépendance, étiquetage des produits, posologie, rédaction d'une prescription, aspect législatif/financier.

**Conclusion :** Bien que des études précliniques et pilotes sur l'homme aient suggérées un rôle potentiel du cannabidiol dans la douleur, il manque d'étude de bonne qualité pour le recommander systématiquement pour soulager la douleur. Des interactions médicamenteuses existent. Le profil de sécurité semble bon et le risque d'abus très faible. Les posologies sont mal établies. La prescription magistrale est légale mais le coût est élevé.

**Mots-clés :** Cannabidiol, douleur, médecine générale, cannabis médical.

## 1. Introduction TFE :

Selon le rapport 2019 de l'observatoire européen des drogues et des toxicomanies, le cannabis est la drogue illicite la plus consommée en Europe (1). Le cannabis est une substance consommée de longue date, mais qui s'est récemment imposée comme objet de controverse et de polémique en matière de santé.

Depuis la découverte des endocannabinoïdes en 1990, le cannabis a suscité un intérêt grandissant pour les chercheurs et le nombre de publications scientifiques sur le sujet a fortement augmenté ces dernières années (2) (figure 1). Les recherches récentes suggèrent que certains cannabinoïdes pourraient avoir un intérêt pour traiter diverses affections dont la douleur neuropathique, l'épilepsie réfractaire et la spasticité liée à la sclérose en plaque.

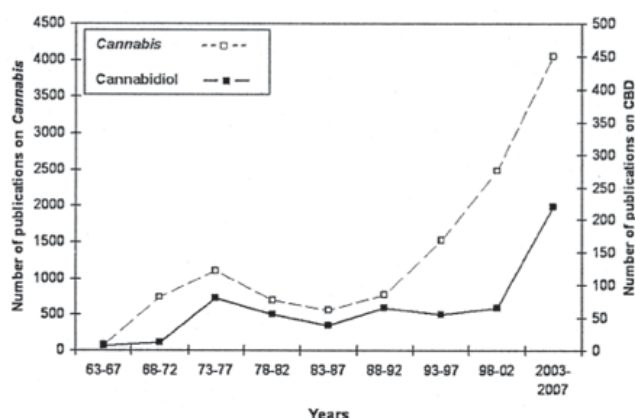


Figure 1 : évolution du nombre de publications traitant du cannabis et du cannabidiol. Figure extraite de l'article de Zuardi AW « Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action » (2)

En 1990, à la demande de certains patients, un référendum fut adopté dans divers états américains, légalisant l'usage médical du cannabis dans certains cas particuliers. Ensuite, d'autres pays\* ont légiféré pour autoriser l'usage médical du cannabis dans des conditions spécifiques (3). Le statut illégal du cannabis est en train de changer dans de nombreuses juridictions internationales. La plupart des pays de l'Union Européenne autorisent désormais, ou envisagent d'autoriser, l'usage médical du cannabis ou des cannabinoïdes sous certaines formes (4).

\* L'Israël (2001), les Pays-bas (2003), la Suisse (2011), la Tchéquie (2013), l'Australie (2016) et l'Allemagne (2017)

En Belgique, depuis peu, un médecin généraliste peut rédiger une prescription magistrale de cannabidiol (CBD), le composant non psychoactif du cannabis. En Belgique également, un médicament à base de cannabis (Sativex®) a reçu une autorisation de mise sur le marché pour traiter la spasticité musculaire liée à la sclérose en plaque (SEP).

Parallèlement à cet engouement de la part des scientifiques et aux modifications législatives, on voit apparaître des reportages destinés au grand public à propos du cannabis « médical » (Netflix, Questions à la une...). Les forums sur internet à ce sujet sont de plus en plus nombreux. Le cannabis médical est un sujet qui semble intéresser de nombreux patients.

Au vu de tous ces changements récents, le médecin généraliste risque d'être de plus en plus interrogé sur la place du cannabis à usage thérapeutique. En particulier, concernant l'efficacité, les risques, les indications et les effets indésirables attendus.

Lors ma première année d'assistantat, une patiente souffrant de lombalgie chronique m'a questionnée sur l'intérêt du cannabis pour soulager ses douleurs. Son fils, atteint de dépression, de troubles du sommeil et de douleurs chroniques prenait du CBD et ressentait des effets bénéfiques de cette substance. Il avait suggéré à sa maman d'en prendre également mais celle-ci avait peur de développer une dépendance et de ressentir des effets indésirables. Un autre patient, souffrant de la maladie de Sapho (un type de spondylarthrite hyperostose) n'était pas suffisamment soulagé par les antalgiques classiques et incommodé par leurs effets indésirables. Il me questionna sur l'efficacité du cannabis médical. Quelques semaines après, une patiente fibromyalgique m'expliquait consommer de l'huile de cannabis pour soulager ses douleurs et disait ressentir un bénéfice supérieur aux traitements classiques concernant son bien-être et ses douleurs.

Interpellée par ces demandes, j'ai tenté de me renseigner sur le sujet. La recherche d'information fut laborieuse et la fiabilité de sources souvent douteuse. J'ai alors questionné mes maîtres de stages et mes confrères et j'ai rapidement constaté le manque de connaissance des médecins généralistes à ce sujet.

Au vu des nouveautés législatives et scientifiques dans ce domaine, de l'intérêt des patients pour le cannabis médical, du manque de connaissance des médecins généralistes et des difficultés à trouver des informations pratiques, j'ai souhaité rédiger un travail qui rassemblerait l'essentiel des informations de base que doit connaître le généraliste pour conseiller un patient souhaitant utiliser ou utilisant déjà du cannabis médical. Il n'est toutefois pas aisé de donner un aperçu clair et concis d'un sujet aussi complexe et aussi vaste. J'ai donc volontairement focalisé mon travail sur la place du cannabis médical dans les **douleurs chroniques** car c'est probablement l'affection la plus courante pour laquelle le patient interpelle son généraliste à propos du cannabis. J'ai également ciblé mon travail sur le **cannabidiol**, le composant non psychoactif du cannabis, car un généraliste peut le prescrire librement sous forme de prescription magistrale.

Ce travail a pour but de fournir un guide pratico-pratique destiné aux généralistes. Il se focalisera sur la place du cannabidiol en médecine générale dans les douleurs chroniques. Il est basé sur les connaissances médicales actuelles mais ne se veut pas exhaustif. Il doit pouvoir aider le généraliste à répondre aux questions fréquentes qu'il pourra rencontrer dans sa pratique à savoir : l'efficacité, la sécurité, les interactions, le prix, etc.

## 2. Méthodologie.

Pour ma stratégie de recherche, j'ai fonctionné selon la pyramide trouvée sur le site de la Cebam Digital Library for Health (CDLH). Le détail des résultats, les sites consultés, les mots clés utilisés ainsi que les articles retenus se trouvent en annexe 1 et 2.

### ➤ *Système intégré « Evidence liker » dans Healthone.*

J'ai commencé ma recherche via le **système intégré « Evidence linker »** de mon programme informatique (Healthone). Le code CISP A01 (douleur générale / de sites multiples) m'a donné diverses recommandations pour la douleur mais aucune ne parlait de l'usage du cannabis médical. Le code CISP 35.11 a été trouvé pour « cannabinoïdes » mais il n'aboutissait à aucun document. Cette stratégie de recherche a donc été non pertinente pour mon travail.

### ➤ *Sites de synthèse de guides de bonne pratique.*

J'ai ensuite cherché des **guides de bonne pratique** sur les sites de synthèses, c'est-à-dire Dynamed, Uptodate, BMJ Best practice et Ebpracticenet « point of care ». J'ai ensuite élargi ma recherche aux guides de bonne pratique de différents pays : Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG), Haute Autorité de Santé (HAS), National Institute for health and Care Excellence (NICE), New Zealand guidelines, Domus Medica, Centre Fédéral d'Expertise (KCE), National Guideline Clearinghouse, Nederlands Huisartsengenootschap, Infobanque de l'Association Médicale Canadienne (AMC).

Ces guides m'ont fourni des informations fiables sur le cannabidiol et le cannabis en général mais peu d'information spécifique concernant son utilité dans la douleur ou l'utilisation du CBD seul. J'ai cependant trouvé quelques informations intéressantes concernant les guidelines canadiennes et hollandaises (pays où le cannabis est légalisé).

### ➤ *Revue systématique via les méta-moteurs de recherche et via pubmed.*

J'ai alors cherché de l'information plus précise sur mon sujet, à savoir :

- Des articles qui parlent du cannabidiol seul, sans  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol (THC).
- Des articles qui abordent la douleur (pas les autres indications).

J'ai commencé via les méta-moteurs de recherche, en privilégiant **les guidelines et les revues systématiques** :

-trip database via la méthode pico :

Patient : adult with pain.  
Intervention : use of cannabidiol.  
Outcome : decrease pain.  
Comparaison : /

- CISMeF via le mot « cannabidiol ».

-Sumsearch, onglet « systematic review » avec les mots « cannabidiol » AND « pain ».

J'ai continué à chercher **des revues systématiques** via pubmed avec l'équation « cannabidiol » AND « pain » AND « systematic review » mais je n'ai trouvé aucun résultat concluant supplémentaire.

→ Cette stratégie de recherche m'a permis de trouver quelques études sur la douleur mais aucune n'étudiait spécifiquement le CBD seul. Toutes étudiaient le THC seul ou un mélange de THC et de CBD. J'ai également trouvé des informations concernant le CBD seul (effets indésirables, interactions, posologie,...) dans le cadre de l'épilepsie réfractaire mais pas concernant la douleur.

➤ *Littérature primaire.*

Déçue de ces résultats peu spécifiques, j'ai cherché des articles dans **la littérature primaire**, essentiellement dans Pubmed, Google scholar et International Association For Cannabinoid Medicines via différentes équations (reprises en annexe 1). J'ai été à nouveau assez déçue des résultats. J'ai gardé certains articles abordant des nouveaux aspects qui me semblaient intéressants pour la médecine générale (usage du CBD topique, profil de patients utilisant du CBD, interactions, ...). Je suis consciente que ces articles ont été retenus de façon subjective, selon ce qui me paraissait personnellement intéressant pour le généraliste.

Malgré cette stratégie de recherche, je manquais encore d'informations pour certains thèmes (interactions, étiquetage des produits, législation). J'ai donc également réalisé une simple recherche dans Google et dans Pubmed avec les mots clés liés à l'information que je cherchais.

➤ *Entretiens semi-directifs avec des spécialistes.*

Parallèlement à cette revue de la littérature et dans le but d'obtenir des informations pratiques de l'usage du CBD, j'ai interrogé des médecins ayant l'habitude de prescrire du cannabidiol ou étant spécialisés dans le domaine. J'ai aussi interrogé une pharmacienne, une infirmière et une responsable d'un « CBD shop ». Je n'ai pas réalisé de questionnaire standard car je les interrogeais au fur et à mesure de mon avancée, en fonction de l'information dont j'avais besoin. Les entretiens se sont déroulés soit par mail, soit par téléphone soit par rencontre directe dans leur cabinet. Les professionnels interrogés étaient :

- Le professeur Dominique Lossignol : Spécialiste en médecine interne, soins palliatifs et traitement de la douleur. Chef de clinique à l'Institut Jules Bordet à Bruxelles (ULB), responsable de l'unité des soins palliatifs, de la Clinique de la douleur et de la consultation médico-éthique. Il prescrit des cannabinoïdes depuis presque dix ans et s'intéresse beaucoup à ce domaine.
- Igna Huyghe : pharmacienne de référence pour les cannabinoïdes. Créatrice du « cannabis patient care ». Elle s'est formée en Hollande et en Italie sur le cannabis et donne aujourd'hui des cours aux médecins et pharmaciens sur le système endocannabinoïde et l'usage du cannabis « médical ».
- Emelie Vanhoenacker : infirmière indépendante, qui travaille entre autres à la clinique de la douleur de l'hôpital Az Damian de Ostende. En concertation avec les médecins spécialistes, elle élabore un réseau multidisciplinaire et se charge du suivi des patients qui utilisent du cannabis médical dans le cadre des douleurs chroniques.
- Caroline Brohé : gérante du magasin « The green therapy » à Anderlecht (CBD shop recommandé par le Professeur Lossignol pour leur sérieux et leur collaboration).

Ces différents intervenants m'ont fourni de la littérature supplémentaire, que j'ai aussi intégrée dans mon travail.

## 3. Résultats

### 3.1. Qu'entend-on par usage médical de cannabis ?

Derrière le mot « cannabis médical » ou « cannabis à usage thérapeutique » peut se cacher un large panel de préparations et de produits variés. Chacun d'eux peut contenir différents ingrédients actifs et peut être administré selon différentes voies. Il est important de préciser la typologie que je vais utiliser dans ce travail car les différences qui les distinguent ont des implications à la fois réglementaires et médicales.

Le terme « **médicament** » sera utilisé pour les produits ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette autorisation implique généralement que le produit ait fait l'objet d'essais cliniques approfondis et que la sécurité, l'efficacité et les effets indésirables aient été évalués. La fabrication est contrôlée et doit répondre à un certain niveau de qualité. Les médicaments peuvent contenir une proportion variée de différents cannabinoïdes (THC et/ou CBD). Je n'en parlerai que très peu dans mon travail car il n'existe pas de médicament reconnu en Belgique et accessible en médecine générale pour la gestion de la douleur. Pour le détail des différents médicaments à base de cannabinoïdes ayant reçu une AMM: voir annexe 3.

Le terme « **préparation à base de cannabis** » englobe les produits issus du Cannabis Sativa qui ne sont pas soumis à une AMM. Dans ces préparations, les concentrations des différents cannabinoïdes peuvent varier en fonction de la variété de cannabis, des conditions de culture, du stockage, de la technique de purification... Les voies d'administration peuvent être multiples (fumé, vaporisé, per os, huile sublinguale, spray oromucosaux...). Les effets thérapeutiques et toxiques qui en résultent sont donc variés et difficiles à évaluer par des essais cliniques. Ces préparations peuvent être multiples :

- ❖ **Cannabis brut** : en fleur ou en résine. Il est illégal en Belgique, même à des fins médicales. Les quantités de THC et CBD varient selon la variété. Parfois modifié ensuite en huile, teinture, cookies, capsules molles...
- ❖ **Cannabis en préparation magistrale** : fabriqué par un pharmacien sous prescription d'un médecin. Autorisé uniquement pour le CBD pur en Belgique. Interdit s'il

contient des traces de THC >1 microgramme/kg/j. Souvent prescrit sous forme d'huile sublinguale.

- ❖ **Préparations standardisées de cannabis** : Cannabis cultivé et transformé dans des conditions contrôlées, sous la supervision des autorités dans certains pays (pays dotés d'un « bureau de cannabis médicinal »). Le ratio THC/CBD est connu et le contrôle qualité varie d'un fabricant à l'autre. Ces préparations ne sont pas autorisées en Belgique. Elles existent entre autre au Canada et en Hollande.

Le CBD pur peut être prescrit librement par un généraliste sous la forme d'une prescription magistrale. Le CBD existe aussi en vente libre sous forme d'huile, de capsule per os, de crème topique, de tabac à fumer ou à vaporiser, de liquide pour e-cigarette...

### 3.2. Informations générales:

#### ➤ *Le système endocannabinoïde.*

Le système endocannabinoïde regroupe l'ensemble du système de communication physiologique endogène relatif aux cannabinoïdes. Ce système endogène intervient dans des processus biologiques clé comme le sommeil, l'inflammation, la coordination, l'appétit, la douleur et la mémoire (5). Il est composé :

- ❖ **De ligands naturels endogènes** : l'anandamide et le 2-arachidonoylglycérol (2AG).
- ❖ **D'enzymes** responsables de la synthèse et de la dégradation de ces molécules.
- ❖ **De récepteurs membranaires** : Les plus connus et les plus étudiés étant les récepteurs CB1 et CB2.
  - Les récepteurs CB1 prédominent dans le système nerveux central et périphérique. Ils sont impliqués dans la modulation de l'humeur, du tonus moteur, de la coordination et de la cognition (la concentration, la mémoire à court terme, l'attention et le comportement) (6). Leur activation donne entre autres l'effet psychoactif (« high ») et antalgique du cannabis.
  - Les récepteurs CB2 se retrouvent surtout au niveau du système immunitaire et gastro intestinal. Les effets de leur activation ne sont pas encore bien connus. On

pense qu'ils joueraient plutôt un rôle immuno-modulateur, anti-inflammatoire et anti-nociceptif (5)(6).

➤ *Les différentes sortes de cannabinoïdes.*

Les cannabinoïdes sont des substances qui agissent entre autres sur ce système endocannabinoïde. On peut séparer les cannabinoïdes en 3 grands groupes :

1. Les **endocannabinoïdes** : cannabinoïdes endogènes, présents de façon naturelle dans notre corps : l'anandamide et le 2-arachidonyl glycerine.
  
2. Les **cannabinoïdes de synthèse** : cannabinoïdes synthétisés en laboratoire.
  - Soit des médicaments, synthétisés à des fins scientifiques et médicales.  
Ex : Dronabinol (Marinol®), Nabilone (Cesamet®), ...
  - Soit des drogues récréatives. Ex : le « K2 » ou « spice gold » qu'on retrouve dans le circuit illégal.
  
3. Les **phyto-cannabinoïdes** : cannabinoïdes naturels dérivés de la plante de cannabis. La plante de cannabis contient environ 120 cannabinoïdes différents et 445 autres substances « non cannabinoïdes ». Les 120 cannabinoïdes identifiés à ce jour peuvent être classés en 11 types généraux (tableau 1) (7). Les plus connus et les plus étudiés sont le  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD) :
  - **Le THC** est surtout un agoniste partiel au niveau des récepteurs CB1, ce qui lui confère ses propriétés psychotropes bien connues. Il aurait des effets antalgiques, myorelaxants, orexigènes et anti nauséux (8)(3).
  - **Le CBD** n'est pas psychotrope et aurait même tendance à atténuer l'anxiété et la paranoïa associée au THC. Il aurait des propriétés anxiolytiques, antipsychotiques, anti-inflammatoires, anti-convulsivantes et neuroprotectrices (6).

Tableau 1: Constituants du cannabis sativa, classés par classe chimique. (Tableau issu du livre « Phytocannabinoids. Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa, 2017 » (7).

Chemical class	2005	2015
$\Delta^9$ -THC type	9	23
$\Delta^8$ -THC type	2	5
CBG type	8	16
CBC type	6	9
CBD type	7	7
CBND type	2	2
CBE type	5	5
CBL type	3	3
CBN type	7	11
CBT type	9	9
Miscellaneous types	14	30
Total cannabinoids	72	120
Total non-cannabinoids	419	445
Total	491	565

### 3.3. Pharmacologie du CBD.

Pour étudier la pharmacologie des cannabinoïdes, je me suis essentiellement basée sur 2 documents (7)(9) qui examinent en détails l'état actuel de la chimie et de la pharmacologie des phytocannabinoïdes. Je les ai ensuite comparés avec les articles trouvés sur Dynamed (5)(6), le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (10) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (11) puis simplifiés avec l'avis d'une pharmacienne spécialisée dans le cannabis (Igna Huyghe) et avec Wikipédia.

#### ➤ *Action du CBD sur le système endocannabinoïde.*

Le CBD a un mécanisme d'action différent du THC. Il a une très faible affinité pour les récepteurs CB1 et CB2. Certaines études ont montré que le CBD était un **agoniste inverse** du récepteur CB1. Plus récemment, on parle de « **modulateur hallostérique négatif** » (9). C'est à dire qu'il modifierait la puissance et l'efficacité des ligands endogènes sur le récepteur CB1 par des mécanismes indirects. Il modifierait la forme du récepteur, empêchant le THC de s'y lier ou modifiant le signal en amont de la protéine G du récepteur CB1. Le CBD pourrait aussi améliorer les actions médiées par les endocannabinoïdes : il inhibe la dégradation de l'anandamide, augmentant ainsi l'activité de ce cannabinoïde endogène (12).

Son mode d'action sur le système endocannabinoïde expliquerait ses effets anxiolytique et antipsychotique.

➤ *Action du CBD sur d'autres systèmes.*

Il a été démontré que le CBD module plusieurs systèmes de signalisation non endocannabinoïdes et que l'action antalgique du CBD ne semble pas être médiée par les récepteurs CB1 et CB2. On pense que l'effet analgésique du CBD est médié, du moins en partie, par les Transient Receptor Potential Vanilloïde 1 (TRPV1) (12) et via des mécanismes immuno-modulateurs, anti-inflammatoires, anti-nociceptifs, anti-spasmodiques et anti-oxydants. Les différentes études qui sous-tendent ces hypothèses sont pour la plupart réalisées chez des animaux et il faudrait encore les vérifier chez l'homme. En résumé, les effets antalgiques pourraient être expliqués par différentes voies :

- ❖ **Agoniste TRPV1** (7)(9) : Le CBD est analogue à la capsaïcine et se comporte comme un agoniste du TRPV1. Le CBD a montré ses preuves non seulement in vitro mais aussi in vivo sur ces récepteurs. TRPV1 est connu pour médier la perception de la douleur, l'inflammation et la température corporelle.
- ❖ **Antagoniste du Tumor Necrosis factor (TNF- $\alpha$ )** (7)(9) : Dans un modèle animal de polyarthrite rhumatoïde, le CBD est capable de diminuer la libération de TNF- $\alpha$  des cellules synoviales des articulations de genou murin (12). D'autres études montrent que le CBD diminue la production de TNF- $\alpha$  (dans les poumons chez les humains, dans la rétine et l'intestin chez le rat). Le TNF- $\alpha$  étant une cytokine pro inflammatoire, diminuer sa libération aurait un rôle anti-inflammatoire.
- ❖ **Agoniste indirect de l'adénosine** (9)(7)(11) : Le CBD inhibe la recapture de l'adénosine, ce qui augmente de façon indirecte sa concentration au niveau des récepteurs de l'adénosine. Son rôle d'agoniste de l'adénosine pourrait expliquer ses propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. De manière générale, une élévation du taux d'adénosine tend à diminuer l'inflammation.
- ❖ **Agoniste du récepteur 5HT1A (sérotonine)** (9)(7) : Ce mode d'action aurait tendance à expliquer les effets anxiolytiques et antidépresseurs plutôt que les effets analgésiques.

### ➤ *Pharmacocinétique.*

Le CBD peut être ingéré de nombreuses manières différentes, avec des variations importantes de la biodisponibilité :

❖ **Per os (PO)** : Une fois consommé par voie orale, les effets du CBD sont ressentis après 30 à 60 minutes et l'action serait d'environ 4 à 6 h. La biodisponibilité est mauvaise et se situe entre 13% et 19% (9), voire même 6% selon d'autres sources (11)(13). Probablement en raison d'un métabolisme de premier passage significatif et de sa faible solubilité dans l'eau, l'absorption du CBD par le tractus gastro-intestinal est irrégulière et le profil pharmacocinétique qui en résulte est variable. Consommer du cannabidiol en capsule per os n'est donc pas la méthode idéale.

❖ **Sublingual** : En application sublinguale, l'absorption est plus rapide (environ 5 à 20 minutes) et la biodisponibilité est meilleure car l'effet de premier passage est évité (14). C'est en général la voie d'administration recommandée par les professionnels que j'ai interrogés car celle-ci elle est facile d'utilisation, reproductible et la dose peut facilement être adaptée grâce au compte-goutte.

❖ **Fumé** : Il est possible d'acheter des fleurs de chanvre et de les fumer. Cela donne un effet presque immédiat (quelques minutes) mais les effets secondaires liés à la combustion existent (inhalation de goudron, risques pulmonaires, ...).

❖ **Vaporisation** : Il a été signalé que le CBD en aérosol produisait des concentrations plasmatiques maximales rapides en 5 à 10 minutes et une biodisponibilité supérieure à celle d'une administration orale (11) mais la durée d'action serait plus courte. En chauffant sous le seuil de combustion, on éviterait les effets secondaires du CBD lorsque celui-ci est fumé.

❖ **Transdermique** : Peu d'études ont approfondi cette voie d'administration mais deux études (15)(16) disent qu'elle semble efficace dans les douleurs neuropathiques et les douleurs myofasciales.

Le CBD est liposoluble et s'accumule dans les tissus adipeux. Il est métabolisé dans le foie. Sept enzymes recombinantes du cytochrome P450 (CYP) ont été identifiées comme étant capables de le métaboliser. Les principales étant CYP3A4 et 2C19 (11)(17). Il est ensuite excrété essentiellement par les selles. Son temps de demi n'est pas très clair, il varie entre 4 et 61 heures selon les sources (9)(13)(17) et les modes d'administration.

### 3.4. Efficacité dans le traitement de la douleur :

#### ➤ *Le cannabis médical au sens large, généralement avec THC.*

Peu d'études cliniques portant uniquement sur l'utilisation du CBD pur (sans THC) ont été publiées. La plupart des essais contrôlés randomisés, des revues systématiques et des guides de bonne pratique ont analysé l'efficacité du CBD souvent couplé au THC et n'ont pas précisé le type de consommation (Spray CBD/THC, cannabis fumé, THC pur...). De façon générale, il en ressort les recommandations suivantes :

- ❖ Les cannabinoïdes n'ont pas leur place dans le traitement des douleurs aiguës (18).
- ❖ Les cannabinoïdes semblent être légèrement efficaces dans la douleur chronique, en particulier lorsqu'ils sont utilisés dans le traitement de la douleur neuropathique ou la spasticité liée à la sclérose en plaque (18)(5)(19)(20).
- ❖ Le guide de pratique clinique « Lignes directrices simplifiées en matière de prescription de cannabinoïdes médicaux en soins primaires » (21) précise:
  - Prescrire uniquement lorsque la douleur persiste malgré une optimisation de l'analgésie avec  $\geq 2$  ou 3 analgésiques classiques sur ordonnance.
  - Si les cannabinoïdes sont envisagés, il faut favoriser les médicaments reconnus (Sativex®, Nabilone®...) avant le cannabis fumé.
  - Les effets indésirables sont généralement plus fréquents que les bienfaits et sont essentiellement liés au THC.
- ❖ Les guidelines provenant du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (22) mentionnent : *«Aucun médicament à base de cannabis ne doit être utilisé pour traiter la douleur chronique parce que les avantages qu'ils offrent sont très faibles par rapport à leurs coûts élevés et qu'ils ne sont donc pas considérés comme une utilisation rentable des ressources économiques ».*

#### ➤ *Cannabidiol seul, sans THC.*

Concernant le CBD seul, il existe à ce jour, presque uniquement des études précliniques suggérant qu'il pourrait avoir un effet antalgique et anti-inflammatoire. Les études chez les humains sont limitées et ne sont pas toujours de bonne qualité. Le NICE (22) a publié une revue assez complète de la littérature concernant l'efficacité des cannabinoïdes dans la

douleur. Cette revue de la littérature n'a retenu qu'une seule étude avec du CBD contenant <1mg de THC et elle était, selon eux, de mauvaise qualité. Le NICE ajoute que le cannabidiol seul pourrait être utilisé dans la douleur chronique mais uniquement dans le cadre d'essais cliniques.

La méthodologie de recherche utilisée dans ce travail m'a permis de trouver uniquement 4 études cliniques chez l'homme concernant du CBD pur sans THC:

1) Une étude prospective (23) qui analyse la qualité de vie auto-déclarée chez 400 patients à qui on a prescrit du cannabidiol pour diverses indications, au centre « cannabis care », en Nouvelle Zélande, entre le 7 décembre 2017 et le 7 décembre 2018. L'outil de mesure de la qualité de vie, mesurée à J0 et J21, était :

- l'échelle EQ-5D-5L (voir annexe 4). Ce système descriptif mesure cinq domaines : mobilité, auto-soins, activités habituelles, douleur ou inconfort, anxiété ou dépression. Chaque domaine est évalué selon cinq niveaux de gravité : aucun problème, problèmes légers, problèmes modérés, problèmes graves et problèmes extrêmes.
- l'échelle EQ-VAS : échelle imprimée de 20 cm, de 0 à 100, le point final supérieur de l'échelle correspondant à la «meilleure santé que vous pouvez imaginer» et le plus bas correspond à « la pire santé que vous pouvez imaginer ».

Pour résumer, les résultats de cette étude démontrent:

- Un suivi a été effectué chez 253 des 400 patients de départ, soit 63,3%.
- Les patients ont signalé une amélioration moyenne de 13,6 points (P <0,001) sur l'échelle EQ-VAS.
- Les patients souffrant de douleurs non cancéreuses et de symptômes de santé mentale ont amélioré les symptômes de douleur, de dépression et d'anxiété (P <0,05).
- Il n'y a eu aucun effet indésirable majeur.

Cette étude signale que le CBD pourrait présenter des avantages analgésiques et anxiolytiques chez les patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses et qu'il semble bien toléré. Cependant, la qualité de l'étude est loin d'être parfaite et les biais sont

nombreux. Premièrement, l'étude n'est pas contrôlée versus placebo. Deuxièmement, il y a un nombre important de perdus de vue (36,7%), ce qui amène à un biais dans l'analyse des résultats. Troisièmement, il existe un biais de sélection étant donné que tous les participants viennent du centre « cannabis care ». De plus, il pourrait y avoir un conflit d'intérêt étant donné que l'auteur est un médecin privé qui travaille dans un centre médical utilisant du cannabis thérapeutique.

2) Une autre étude (15) a évalué l'efficacité de l'effet myorelaxant et anti-nociceptif du CBD en application transdermique chez des patients souffrant de douleurs myofasciales. Cette étude portait sur 60 patients, était randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo. La préparation à base de CBD était la suivante :

huile CBD 7,3% 2,0 g,

Aqua purificata 3,0 g,

Ung. Cholestérol 5,0 g.

→ Donc au total une crème à 1,46% de CBD.

L'outcome était l'intensité de la douleur sur l'échelle visuelle analogique (EVA) et l'activité du muscle masséter à l'EMG de surface mesuré à J0 et J14. Ils ont conclu que l'application locale de CBD sur le muscle masséter réduisait significativement l'activité de ce muscle ( $\approx 11,5\%$  dans le groupe CBD versus  $\approx 1,7\%$  dans le groupe placebo) ainsi que l'intensité de la douleur. L'échelle EVA est significativement diminuée dans le groupe CBD (réduction de 70,2%) par rapport au groupe placebo (réduction de 9,81%).

3) Une autre étude (16) a étudié l'efficacité du gel transdermique de CBD dans les douleurs neuropathiques. Il s'agit d'une étude randomisée et contrôlée versus placebo, sur 4 semaines, sur un échantillon de 29 patients. La douleur et les sensations spécifiques ont été évaluées à l'aide de l'échelle « Neuropathic pain Sscale (NPS) » (Voir annexe 5). Cette échelle comprend 10 domaines de douleur : aiguë, chaude, terne, froide, sensible, qui démange, profonde et superficielle. Les données sont mesurées à J0, J14 et J28. Une tendance à la baisse statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) a été observée dans quatre domaines du groupe CBD par rapport au placebo :

- sensations intenses ( $p = 0,009$ )
- aiguës ( $p < 0,001$ )

- froides (P= 0,04)
- prurigineuses (p = 0,001)

Aucune différence statistiquement significative entre le traitement au CBD et le placebo n'a été trouvée pour les douleurs chaudes, ternes, sensibles, désagréables, profondes et superficielles. Aucun événement indésirable local ou systémique n'a été signalé. La limite de cette étude est toutefois le nombre restreint de l'échantillon.

4) Une autre étude (24) d'essais croisés en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo a analysé l'efficacité d'extrait de cannabis d'origine végétale (CBD seul ou THC seul ou CBD+THC) sur 24 patients souffrant de douleur neuropathique. Les patients ont reçu par période de deux semaines les différents types de cannabinoïdes ou un placebo en spray sublingual de manière successive, qu'ils se sont auto administré et auto titré. Les patients ont enregistré quotidiennement leur score de douleur sur une échelle visuelle analogique. À la fin de chaque période de deux semaines, une nouvelle évaluation de la douleur avait lieu avec un observateur. Les résultats sont mitigés. D'une part, le CBD a significativement amélioré la douleur dans le journal des évaluations quotidiennes de douleur. D'autre part, il existe une amélioration de la douleur avec le CBD lors de l'évaluation bimensuelle, mais celle-ci n'est pas statistiquement significative. Cette étude est à interpréter avec grande prudence car elle a été financée par GW pharmaceuticals, un laboratoire développant des médicaments à base de cannabinoïdes. Un des auteurs occupe également le poste de directeur médical de ce laboratoire. Par ailleurs, l'échantillon est limité.

### 3.5. Effets indésirables :

L'ensemble des sources s'accorde pour dire que le CBD seul est généralement bien toléré avec un bon profil d'innocuité.

- ❖ Le rapport de l'OMS (11) sur le cannabidiol indique « *les effets toxiques potentiels du CBD ont été examinés en détail dans une mise à jour récente de la littérature et que, en général, une toxicité relativement faible du CBD a été établie, bien que tous les effets potentiels n'aient pas été explorés* ».
- ❖ Le document « *medical uses of cannabinoids* » sur Dynamed (5) indique : « *aucun effet secondaire significatif dans le système nerveux central ou sur les signes vitaux n'a été signalé après administration aiguë ou chronique de CBD seul* ».

- ❖ D'autres sources (25)(26)(13) indiquent aussi que le CBD est généralement bien toléré, même à forte dose (600mg PO) et que les effets secondaires sont généralement légers.

Le Folia du CBIP destiné au CBD (10) reste plus prudent et mentionne :

*« Les préparations de cannabidiol peuvent provoquer des effets indésirables et des interactions avec d'autres médicaments. Le plus grand danger réside dans l'utilisation concomitante d'autres substances susceptibles de potentialiser les effets indésirables. Le risque d'effets indésirables à court terme semble faible, mais à long terme, de nombreuses incertitudes subsistent. Les données disponibles concernant les effets indésirables du cannabidiol sont encore limitées et proviennent principalement d'études cliniques ayant évalué le médicament Epidiolex® ».*

Lorsqu'on analyse les résultats d'études de phase III sur l'Epidiolex® dans l'épilepsie réfractaire, on se rend compte que les doses utilisées étaient largement supérieures à celles utilisées généralement dans la douleur et qu'il a été testé chez les enfants. A ces doses, les effets secondaires les plus inquiétants étaient :

- **Une élévation des transaminases**, pouvant évoquer une atteinte hépatique. Cet effet indésirable semble toutefois dose-dépendant et lié en partie à la prise concomitante d'anti épileptique. Selon Igna Huyghe (pharmacienne de référence pour les cannabinoïdes et créatrice du « cannabis patient care »), cette élévation serait anecdotique à de faible dose en tant qu'antalgique. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'Epidiolex® conseille cependant une surveillance hépatique rapprochée (contrôle ASAT/ALAT et bilirubine à 1, 3 et 6 mois, puis de façon périodique ou en fonction de la clinique).
- **Une majoration des comportements et idées suicidaires**. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu mais les patients doivent être surveillés, prévenus et invités à consulter à l'apparition de ces signes.

Les autres effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont repris dans le tableau 2. Ces effets indésirables sont issus du RCP d'Épidiolex® (27). Il faut toutefois signaler que la posologie utilisée était généralement de 10mg/kg/J, soit environ 15x plus que la posologie habituellement utilisée dans la douleur.

Tableau 2 : Effets indésirables liés au CBD. Données issues du RCP d'Épidiolex(27).

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables
<b>Somnolence/sédation/fatigue</b>	36% si 10mg/Kg de cannabidiol AVEC clonazepam 41% si 20mg/kg de cannabidiol AVEC clonazepam
<b>Perte d'appétit/de poids</b>	8% si 10mg/kg/j de CBD. 19% si 20mg/kg/j de CBD.
<b>Anémie</b>	27 % (dose de CBD non indiquée). Chute moyenne l'Hb de -0,37g/dl.
<b>Troubles du transit</b>	(> 1/10) : nausées, diarrhées, vomissements
<b>Eruption cutanée</b>	7-13% (dose de CBD non indiquée)
<b>Convulsion si arrêt brutal</b>	(chez des patients épileptiques)
<b>Majoration des infections</b>	40% sous CBD contre 31% sous placebo.
<b>Pneumonies</b>	5-8% sous CBD contre 1% sous placebo
<b>Virales</b>	7 – 11% sous CBD contre 6% sous placebo

Le rapport de l'OMS sur le cannabidiol (11) mentionne des informations pertinentes complémentaires non reprises dans le RCP d'Épidiolex®:

- « Le CBD affecte la croissance des lignées de cellules tumorales, mais n'a aucun effet sur la plupart des cellules non tumorales. Cependant, un effet pro-apoptotique a été observé dans les lymphocytes ».
- « Les effets sur le système immunitaire ne sont pas clairs. Il existe des signes d'immunodépression à des concentrations plus élevées, mais une stimulation immunitaire peut se produire à des concentrations plus faibles ».
- « Il n'a aucun effet sur le développement embryonnaire (recherche limitée) ».

En outre, aucune étude de sécurité rigoureuse n'a été réalisée sur les huiles phytocannabinoïdes en vente libre «à spectre complet» car ces produits sont relativement nouveaux. Les ingrédients séparés ont été quelque peu examinés, généralement sans effet

indésirable majeur (28). Cependant, une étude transversale qui analyse le profil des utilisateurs de CBD en vente libre aux Etats-Unis (29) indique qu'un utilisateur sur 3 avait ressenti un effet secondaire lié à la prise d'huile de CBD en vente libre. Les cinq effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez ces patients étaient :

- La bouche sèche : 11,73%
- La faim : 5,39%),
- L'euphorie : 3,98%
- Les yeux rouges : 2,29%
- Sédation / fatigue : 1,96%

Ce qui est étrange, c'est que bon nombre de ces effets indésirables sont couramment associés à l'utilisation de THC. Cette constatation appelle à la prudence chez les patients qui utilisent des produits en vente libre, du moins en Amérique. (cfr point 9 « Produits en vente libre »).

### **3.6. Interactions médicamenteuses.**

La majeure partie des informations concernant les interactions médicamenteuses proviennent de Dynamed (article sur le cannabidiol) (17). J'ai croisé ces informations avec une revue de la littérature intitulée « medicinal cannabis – potentiel drug interaction » (30), une revue narrative intitulée « Potential Adverse Drug Events and Drug–Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol Use » (31) et un document de la revue médicale suisse « Cannabinoïdes médicaux dans les douleurs chroniques : aspects pharmacologiques » (32). L'ensemble des informations sont concordantes mais certaines interactions restent théoriques et doivent encore être documentées in vivo chez l'homme à des posologies de CBD usuelles.

#### *➤ Substances modifiant la métabolisation du CBD.*

Le CBD est métabolisé par CYP3A4 et CYP2C19. Il existe donc des interactions pharmacocinétiques potentielles. Celles-ci sont cependant peu documentées in vivo chez l'homme. Ces interactions sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : interactions pharmacocinétiques entre le CBD et les inhibiteurs/inducteurs des CYP.

Enzyme	Exemples de médicaments	Effets, risques, recommandations.
<b>Inhibiteur CYP3A4</b>	-Les antimycotiques -Les macrolides -L'acide valproïque -Les inhibiteurs de la protéase du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).	Augmentation de la biodisponibilité du CBD. Risque accru d'effets indésirables liés au CBD. →Diminuer la dose de CBD si besoin.
<b>Inducteur CYP3A4</b>	-Phénitoïne -Carbamazépine -Topiramate -Rifampicine -Millepertuit -Phénobarbital	Diminution de la biodisponibilité du CBD. Diminution de l'effet thérapeutique du CBD. →Majoration de la dose de CBD si besoin.
<b>Inhibiteur CYP2C19</b>	-Fluoxétine -Inhibiteur de la pompe à proton -Clopidogrel -Fluconazol	Augmentation de la biodisponibilité du CBD. Risque accru d'effets indésirables liés au CBD. →Diminuer la dose de CBD si besoin.
<b>Inducteur CYP2C19</b>	-Carbamazépine -Phénobarbital -Phénitoïne	Diminution de la biodisponibilité du CBD. Diminution de l'effet thérapeutique du CBD. →Majoration de la dose de CBD si besoin.

➤ *Le CBD, lui-même un inhibiteur des CYP450.*

In vitro, le CBD est un inhibiteur de plusieurs CYP450 (entre autres CYP3A4, 2C19, 2D6) et d'autres enzymes responsables de la métabolisation et l'excrétion de substrats (entre autres UGT1A9 et UGT2B7) (31). Le CBD pourrait augmenter la concentration des médicaments métabolisés par ces voies et donc augmenter leur toxicité et leurs effets indésirables. Les médicaments fréquemment prescrits dans le cadre de la douleur et métabolisés par ces voies sont résumés dans le tableau 4. Cependant, il n'est pas encore certain que cet effet inhibiteur se produise à des concentrations physiologiques chez l'homme (11). En effet, les constantes d'inhibition ( $K_i$ ) sont souvent nettement supérieures aux concentrations plasmatiques libres mesurées sous cannabidiol (32). En théorie, le risque clinique d'interactions via une inhibition des CYP450 est donc faible mais il faut rester vigilant lors de la prescription de médicaments métabolisés par ces voies.

Tableau 4 : Interactions médicamenteuses potentielles entre le CBD et les autres traitements généralement prescrits dans le cadre de douleurs chroniques.

médicaments	Interactions médicamenteuses potentielles
Paracétamol	Les voies métaboliques majeures du paracétamol sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. À dose physiologique, il n’y a pas d’interaction pharmacocinétique entre le paracétamol et le CBD.
Ibuprofen	Métabolisé en partie par CYP2C9, UGT1A9 et UGT2B7. Le CBD pourrait inhiber ces 3 enzymes et donc augmenter les effets indésirables et la toxicité de l’ibuprofen (saignement, ulcère gastrique,...) .
Tramadol	Des recherches in vitro montrent que le cannabidiol inhibe le CYP2D6 qui est impliqué dans la métabolisation du tramadol. Son inhibition peut donc affecter la concentration plasmatique du tramadol ou de son métabolite actif. Un risque de somnolence accrue n’est pas exclu.
Amitriptyline, Gabapentine, Prégabaline.	Ces médicaments sont métabolisés par CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2 et CYP2C9. Le CBD serait un inhibiteur de ces enzymes in vitro. Leurs utilisations concomitantes pourraient augmenter le risque d'effets indésirables (par exemple le syndrome anticholinergique, la somnolence et l'allongement de l'intervalle QT).
<u>Antidépresseurs</u> : Escitalapram, Fluoxétine Mirtazapine Paroxétine Sertraline	<p>-L’escitalopram est métabolisé par le CYP2C19, le CYP3A4 et le CYP2D6.                      -La fluoxétine est métabolisée par les CYP2D6 et CYP2C9.                      -La mirtazapine est métabolisée par CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4.                      -La paroxétine est convertie en métabolites inactifs par le CYP2D6.                      -La sertraline est métabolisée par le CYP3A4.</p> <p>Le cannabidiol inhibe à la fois le CYP2C19, CYP3A4 et 2D6 in vitro. Les interactions avec les antidépresseurs n'ont pas encore été rapportées chez l'homme. Il se pourrait qu’elles aient lieu uniquement à des doses supra physiologiques.</p>

➤ *Interactions pharmacodynamiques*

Les effets secondaires du cannabidiol peuvent être exacerbés par la prise concomitante d’autres médicaments. Les interactions les plus pertinentes sont reprises dans le tableau 5.

Tableaux 5 : effets indésirables communs entre le cannabidiol et d'autres substances.

Effets indésirables	Autres substances avec des effets indésirables similaires
<b>Élévation des transaminases</b>	Alcool, antifongiques, antipsychotiques, paracétamol, acide valproïque,...
<b>majoration des idées suicidaires</b>	Certains antidépresseurs, anxiolytiques et antihypertenseurs.
<b>Somnolence, sédation, fatigue</b>	Benzodiazépines, Opioïdes, antidépresseurs, antihistaminiques, alcool.
<b>Perte de poids/d'appétit</b>	Certains stimulants, antibiotiques, chimiothérapies, antirétroviraux.
<b>Majoration des infections</b>	Corticostéroïdes, chimiothérapies, autres immunosuppresseurs.

### 3.7. Risque d'abus et de dépendance

Le CBD seul semble avoir un profil toxicologique tout à fait rassurant et la littérature s'accorde sur ce point. Le rapport de l'OMS (11) concernant le CBD indique :

- « A ce jour, il n'y a aucune preuve d'utilisation récréative du CBD ou de problème de santé publique associé à l'utilisation de CBD pur ».
- « Chez le rat, même à dose très élevée, le CBD n'a pas montré de risque d'abus. Il aurait même plutôt démontré un rôle opposé à celui des drogues d'abus car il diminue l'activité de récompense. Chez les humains, bien que le nombre d'études soit limité, les résultats des recherches expérimentales bien contrôlées indiquent que le CBD n'est pas associée au potentiel d'abus».
- « L'administration d'une dose unique de cannabidiol a été évaluée chez des volontaires sains en utilisant divers tests de potentiel d'abus dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle contre placebo. Même à forte dose (600 mg P.O), le CBD ne diffère pas du placebo sur les échelles de l'inventaire du Addiction Research Center (échelle qui évalue le niveau d'intoxication subjectif et les symptômes psychotiques). En revanche, l'administration de THC (10 mg par voie orale) a été associée à une intoxication subjective, à une euphorie, une sédation une activité hallucinogène ».

- « En général, des études cliniques ont montré que même de fortes doses de CBD par voie orale ne provoquaient pas les effets caractéristiques du THC et du cannabis riche en THC »

Les informations sur Dynamed (17) vont également dans ce sens : « Chez les sujets sains, le cannabidiol ne s'est pas révélé induire une dépendance aux médicaments » (Etude cependant basée sur une exposition à relativement court terme : 4 semaines).

Un essai contrôlé, randomisé, en double aveugle a évalué le potentiel d'abus du cannabidiol (Epidiolex®) chez des poly-toxicomanes récréatifs (33). Cette étude conclut elle aussi que contrairement à l'alprazolam et au dronabinol® (THC de synthèse), l'administration d'une dose de CBD (750 mg) a montré un potentiel d'abus significativement faible dans une population très sensible de poly toxicomanes.

Dans la littérature tout venant, on lit parfois que le CBD pourrait être un anti psychotique et qu'il pourrait même aider à traiter la toxicomanie. Le rapport de l'OMS (11) mentionne cette éventualité comme suit : « Une récente revue systématique a conclu qu'il y avait un nombre limité d'études précliniques suggérant que le CBD pourrait avoir des propriétés thérapeutiques sur la dépendance aux opioïdes, à la cocaïne et aux psychostimulants. Certaines données préliminaires suggèrent qu'il pourrait être bénéfique dans la dépendance au cannabis et au tabac chez l'homme. Cependant, beaucoup plus de recherches sont nécessaires pour évaluer le CBD en tant que traitement potentiel »

Il faut toutefois rester vigilant car certaines formulations de CBD en vente libre peuvent contenir d'autres cannabinoïdes et terpènes qui pourraient changer le potentiel d'abus.

### **3.8. Produits en vente libre.**

Selon l'article « Clinicians' Guide to cannabidiol and Hemp Oil » (28), les étiquetages des produits en vente libre en Amérique seraient souvent inexacts. Cet article indique que selon une enquête Américaine, sur les 84 produits en ligne de CBD examinés, seuls 26 étaient correctement étiquetés pour leur contenu en CBD et en THC ; le CBD étant souvent sur-étiqueté et le THC sous-étiqueté. Dans certains produits, on retrouvait également des pesticides et des herbicides. Cet article recommande également aux patients Américains

d'utiliser des huiles importées d'Europe car celles-ci contiendraient des limites plus strictes sur la teneur en THC ainsi qu'un système de réglementation plus établi pour le chanvre industriel.

Dans le cadre de ce travail, j'ai alors souhaité connaître l'exactitude du contenu retrouvé dans les échantillons Européens. J'ai donc acheté une bouteille de CBD 10% dans le but d'en faire analyser son contenu. Malheureusement, je n'ai trouvé aucun laboratoire en Belgique réalisant cette analyse. J'ai uniquement trouvé un laboratoire en Espagne (Fundación CANNA), qui demandait 100 euros pour l'analyse des phytocannabinoïdes et 400 euros pour l'analyse complète avec les métaux lourds et les pesticides. Jugeant ce prix trop élevé, je n'ai malheureusement pas réalisé l'analyse. En contre partie, le laboratoire Fundación CANNA a accepté de me donner les résultats de l'analyse des 15 huiles les plus utilisées en Espagne. Cette étude analysait 15 produits contenant du CBD, chacun 2x à plusieurs mois d'intervalle afin de contrôler la qualité des différents lots du même produit. Il en ressort que :

- 5 des 15 huiles contiennent réellement les niveaux de CBD étiquetés dans les deux lots analysés.
- 3 des 15 huiles ont des niveaux de CBD qui correspondent à ce qui est étiqueté dans l'un de leurs lots, mais pas dans l'autre.
- 7 des 15 huiles ont des niveaux de CBD qui ne sont pas adéquats. Dans certains cas, seules des quantités modérément inférieures de CBD sont détectées par rapport à celles étiquetées. Dans d'autres cas (2/15), des quantités de CBD bien inférieures à celles étiquetées sont détectées.
- Dans 1 cas sur 15, on retrouve plus de THC que prévu (0,2% THC)
- Les niveaux de métaux et de pesticides analysés sont considérés comme globalement bas et ne menacent pas la consommation humaine. Cependant, certaines huiles contiennent moins de ces contaminants que d'autres.

Dans l'ensemble, les huiles de cette étude qui semblent les plus appropriées sont Enecta 3% et Sativida 4% (étiquetage correcte dans les 2 lots, pas de pesticide ni métaux lourds).

### **3.9. Posologie et mode d'administration.**

En raison d'un manque d'études cliniques, les directives de prescription font défaut. Les meilleures données disponibles sont celles émanant du RCP d'Epidiolex® pour l'épilepsie.

Cependant, tous les « experts » que j'ai interrogés m'ont signalé que les doses recommandées dans le RCP d'Epidiolex® étaient trop importantes pour traiter la douleur. Ces études sont cependant utiles pour montrer l'innocuité du CBD à de fortes doses (jusqu'à 600mg/J).

Une étude (26) a réalisé un examen systématique des doses de cannabidiol qui ont été administrées dans diverses populations cliniques afin d'essayer de comprendre la gamme active du CBD dans divers contextes médicaux. Cette étude révèle que le CBD administré pour l'épilepsie était prescrit à des doses en moyenne de **15mg/kg/j** et qu'il semblait efficace à cette posologie-là. Concernant les autres pathologies, les études étaient moins nombreuses, de moins bonne qualité et les résultats plus mitigés :

- 2 essais randomisés contrôlés (ERC) montraient une efficacité dans la schizophrénie et les troubles bipolaires à des doses moyennes de **15mg/kg/j** et 1ERC n'a pas montré d'efficacité avec une dose moyenne de 10mg/kg/j.
- 2 ERC semblent montrer une efficacité dans l'anxiété sociale généralisée ou la sensation subjective d'anxiété à des doses de **6-10mg/kg**.
- Très peu d'études avec du CBD seul ont été retrouvées pour la douleur et aucune posologie n'est mentionnée.

Plusieurs articles (12)(34) mais aussi les spécialistes consultés dans le cadre de ce travail rapportent que l'effet du CBD suivrait une courbe dose-réponse en forme de cloche (U inversé). Cela signifie que lorsque la concentration augmente, l'effet augmente également jusqu'à ce qu'un effet maximum soit atteint, mais avec de nouvelles augmentations de concentration, l'effet commence à diminuer jusqu'à ce qu'il puisse être éventuellement remplacé par un effet opposé en raison de la désensibilisation des récepteurs. « L'effet cloche » est bien décrit pour l'efficacité du CBD dans l'anxiété (35) et semble se confirmer pour le CBD pure en tant qu'anti-inflammatoire et anti-nociceptif chez la souris (36).

Etant donné la faiblesse des données scientifiques sur les posologies, les spécialistes s'accordent pour dire que le meilleur conseil qu'on puisse donner à nos patients est « commencez doucement et allez-y lentement ». Sachant que les doses toxiques sont extrêmement élevées, on pourrait proposer à nos patients de titrer eux même leur produit,

en fonction de l'effet désiré et des éventuels effets secondaires. Ceci n'est donc pas « evidence-based » mais le professeur Lossignol propose par exemple d'utiliser de l'huile de CBD 10% avec un flacon compte-goutte et de commencer avec 1-3 gouttes 2-3x/J puis d'augmenter doucement si besoin. (Soit 5-15mg, 2 à 3x/J).

### 3.10. Comment prescrire ?

Si on souhaite rédiger une prescription magistrale de cannabidiol pur à aller chercher en pharmacie, on peut la rédiger comme suit (conseil du Prof. Lossignol) :

Pour du CBD 10% par exemple :

R/ cannabidiol 1000mg

Huile d'olive ad 10ml (ou Triglycérides à chaîne moyenne (Miglyol) ad 10ml)

Dt 1 flacon de 10ml avec pipette ou pompe doseuse

S/ 2-3 gouttes, 2 à 3x/J, à mettre en sublingual en se regardant dans un miroir

→ 0,1ml = 10mg et 1 goutte = 0,05 ml = 5mg

### 3.11. Aspect législatif

#### ➤ *L'herbe et la plante de cannabis :*

En Belgique, la détention, la vente et la culture de cannabis contenant plus de 0,2% de THC est interdite (37) et relève de la loi sur les stupéfiants. Selon cette loi, la culture de cannabis n'est pas non plus autorisée à des fins médicales ou scientifiques en Belgique.

#### ➤ *Le cannabis sous forme de médicament :*

Pour le détail des différents médicaments à base de cannabinoïdes ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans divers pays: voir annexe 3. En Belgique, le seul médicament avec une AMM est le Sativex® (THC + CBD) et doit être prescrit par un neurologue dans le cadre de la spasticité liée à la sclérose en plaque. Epidiolex® (CBD pur) est agréé par la Food and Drug Administration (FDA) depuis 2018 mais pas encore en Belgique. Il peut être accessible en Belgique par le biais d'un programme d'utilisation à titre compassionnel (en général via le neuro-pédiatre).

➤ *Le CBD pur (<0,2% THC) :*

Le cannabidiol ne fait pas partie des stupéfiants et n'est donc pas soumis à la loi sur les drogues et les stupéfiants. Posséder du CBD est donc permis, pour autant qu'il ne contienne pas plus de 0,2% de THC. S'en procurer légalement, démocratiquement, de façon sécurisée et contrôlée est plus compliqué.

- Sous différentes formes dans un CBD shop ou sur internet:

Même si la loi en matière de drogue n'est pas d'application pour le CBD pur, cette substance doit répondre à des réglementations légales pour être commercialisée. La législation Belge considère aujourd'hui le CBD comme « un nouvel aliment ». Lorsque l'on veut faire entrer un aliment nouveau sur le marché, un cadre doit être défini afin de contrôler ce produit avant qu'il soit commercialisé comme aliment, ce qui n'est pas encore le cas.

Les vendeurs de CBD en Belgique, ne peuvent donc pas vendre de CBD sous forme d'huile alimentaire ni de complément alimentaire. Ils ne peuvent pas non plus le vendre en tant que médicament car il faut une autorisation de mise sur le marché pour être vendu comme tel. Les vendeurs profitent d'un « vide juridique » pour vendre ces produits, souvent sous la dénomination de « substances à visées décoratives ». Vu que ces huiles commerciales à base de CBD n'ont pas de statut juridique officiel, la matière première à partir de laquelle ces huiles ont été obtenues n'est pas claire et le réel contenu de ces substances n'est pas toujours contrôlé. Ces produits ont cependant l'avantage d'être moins chers qu'en pharmacie.

- Sous forme de prescription magistrale dans une pharmacie belge:

Un médecin généraliste peut rédiger une prescription magistrale à base de cannabidiol pur et le patient peut aller le chercher dans une pharmacie d'officine. Le pharmacien doit cependant respecter diverses règles car la matière première pourrait être contaminée par des traces de THC (38) :

- Uniquement sur prescription du médecin, sous forme magistrale.

- La matière première (Cannabidiol) doit avoir un certificat d'analyse délivré par un organisme agréé.
- La dose journalière de contamination par le THC ne peut dépasser 1microgramme de THC/kg . (Pour un homme de 60kg : une dose de 600mg de CBD/J, peut contenir maximum 0,01% de THC).

Ce genre de prescription coûte plus cher mais à l'avantage d'être contrôlée au niveau de la qualité et de la pureté des produits.

### 3.12. Aspect financier.

- *Une prescription magistrale de CBD 10%, retirée en pharmacie :*

La matière première coûte environ 100euros pour 1gr. Un flacon de 10ml de CBD 10% coûte **150euros** (entre 120-180 euros selon la marge du pharmacien). Le flacon dure environ 1mois si le patient prend 10mg 3x/J. Aucun remboursement n'est prévu.

- *CBD 10% acheté dans un CBD shop en Belgique :*

Un flacon de 10ml de CBD 10% de la marque « Sense » coute environ **60euros** dans un CBD shop Belge (prix en date du 22 janvier 2020, CBD shop « the green therapy » à Anderlecht).

- *CBD 10% acheté sur internet :*

Environ entre **60 et 75euros** selon la marque pour du CBD 10% 10ml en date du 22 janvier 2020 (Cibdol, Sense,...)

## 4. Discussion et réflexion personnelle.

### ➤ *Difficultés rencontrées, limitations et biais*

Au vu des nouveautés législatives concernant la prescription de cannabidiol et de l'intérêt des patients pour le cannabis médical, j'ai souhaité rédiger un TFE qui rassemblerait l'essentiel des informations de base que doit connaître le généraliste à propos du cannabidiol dans le cadre des douleurs chroniques. Cependant, j'ai rencontré plusieurs difficultés lors de l'élaboration de ce travail :

Tout d'abord, j'ai sans doute choisi un sujet trop vaste. J'ai eu beaucoup de mal à cloisonner mon travail et à choisir les thèmes à aborder. Je suis consciente que le choix des sujets traités a été fait de façon subjective, selon ce qui me semblait personnellement le plus intéressant. Beaucoup de notions n'ont pas été abordées. Après réflexion, je pense que j'aurais dû préalablement réaliser un sondage auprès des médecins généralistes afin de me rendre compte de leurs questions et de leurs points d'intérêts. Cela m'aurait aidé à cibler mon travail et à le rendre le plus conforme aux attentes des praticiens.

Ensuite, je me suis heurté à un manque d'études de bonne qualité concernant le CBD seul. J'ai trouvé essentiellement des études précliniques sur des animaux ou des études humaines avec un certain nombre de biais (manque de groupe contrôle, follow-up très court, échantillons de petite taille, conflit d'intérêt possible, ...). De nombreuses études de meilleure qualité utilisaient le terme « cannabinoïdes » sans préciser s'il s'agissait de THC, de CBD, des deux ou de cannabis entier. Les modes d'administrations et les posologies n'étaient pas toujours clairement identifiables. Il est donc difficile d'extrapoler ces résultats au CBD seul et d'en tirer des conclusions fiables.

Enfin, réaliser un travail sur ce thème n'a pas été facile car je partais d'un sujet qui m'était complètement inconnu et qui entretient de nombreuses polémiques. Le cannabis médical fait intervenir des enjeux non médicaux, essentiellement économiques et politiques, qui peuvent parfois occulter ou fausser la science. Cette réalité rend l'analyse encore plus compliquée. J'ai essayé de garder un esprit critique concernant mes lectures tout au long de ce travail, de favoriser les sources fiables et de me renseigner sur les auteurs des articles. Il faut cependant reconnaître que les conflits d'intérêts peuvent être nombreux et pas toujours facile à déceler dans un tel domaine.

### ➤ Comparaison des résultats avec la réalité du terrain

En réalité, j'ai été assez étonnée de trouver si peu d'études de bonne qualité concernant l'efficacité du CBD pour les douleurs car cela contraste avec l'intérêt des patients à cet égard. En effet, des patients accèdent au CBD en dehors des études cliniques et de nombreux témoignages d'efficacité chez ces personnes sont fréquemment cités dans les médias. Les quatre spécialistes interrogés m'ont également dit avoir observé une efficacité relative du CBD chez certains patients. Ils s'accordent tous sur le fait que le CBD est loin d'être une molécule miracle et qu'elle ne fonctionne pas chez tout le monde. Cependant, selon eux, son effet ne semble pas nul : le CBD aide certaines personnes à diminuer la douleur et la quantité d'opioïdes, à mieux dormir, à diminuer l'anxiété ou à se sentir mieux dans leur corps. Ils trouvent cette molécule surtout efficace chez les patients fibromyalgiques, atteints de polyarthrite rhumatoïde ou en soin palliatif.

Ce manque de preuve scientifique contraste aussi avec les études transversales (29)(39) et l'étude d'analyse des médias sociaux (40) auprès des consommateurs. Ces études montrent que beaucoup (30% selon l'étude de l'Office Fédéral de la Santé Publique Suisse (39) et 60% selon l'étude américaine de Coron J et al(29)) achètent du CBD dans une optique médicale et qu'un bon nombre constate une amélioration au niveau de leur qualité de vie, de la douleur et de l'anxiété (voir figure 2 et 3).

Figure 2 : Evaluation de l'effet de la consommation de CBD durant les derniers mois sur différents aspects liés au bien-être et au sommeil (échantillons regroupés, N=985), selon l'étude menée par l'Office Fédéral de la Santé Publique Suisse (39)

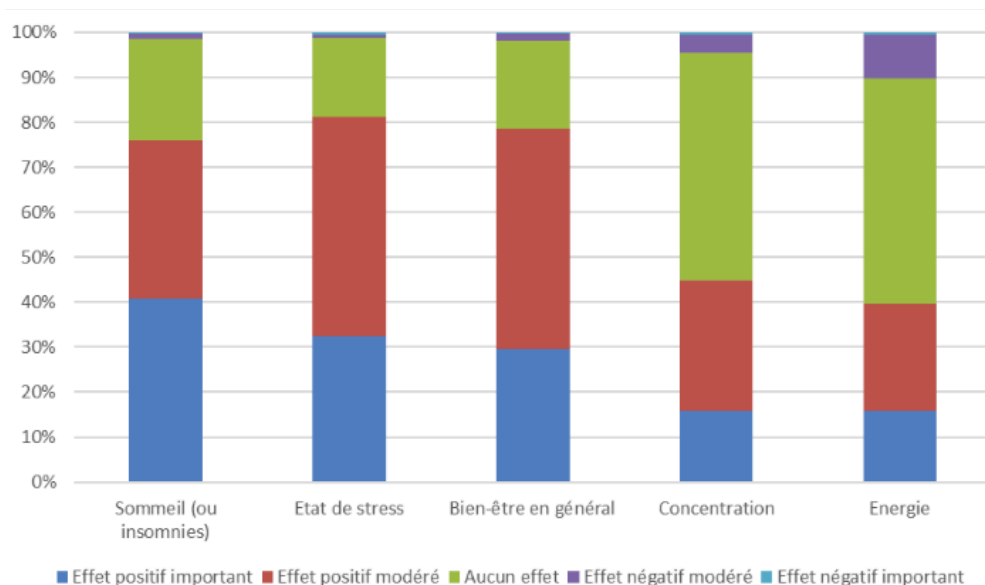
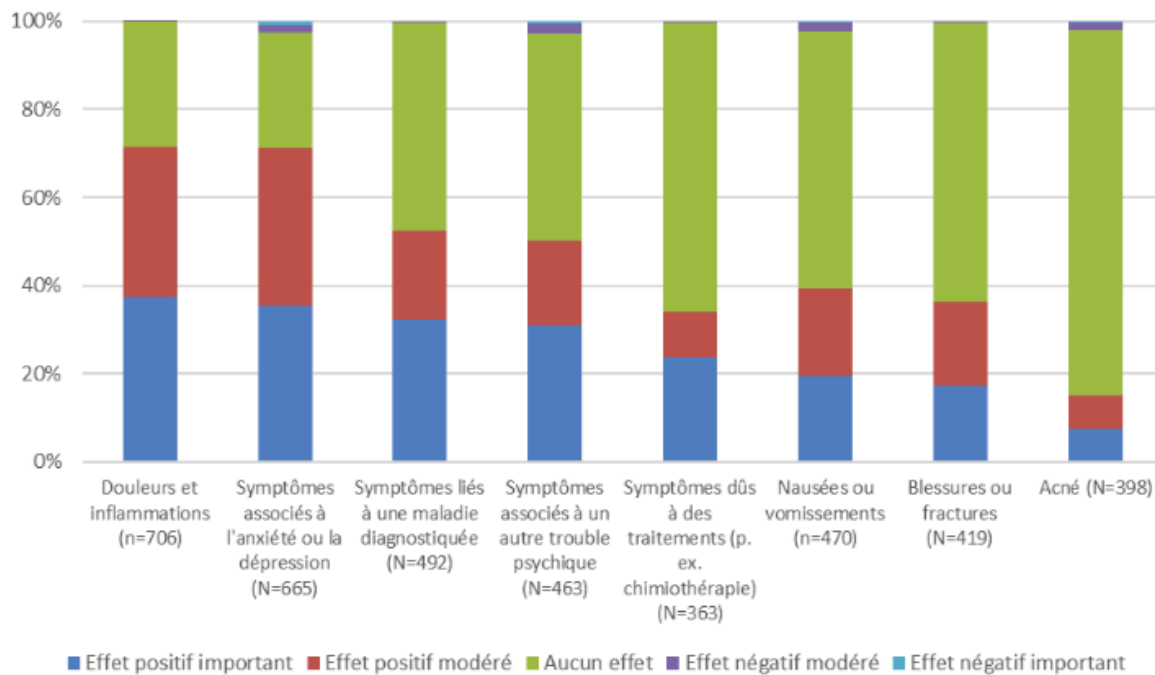


Figure 3: Evaluation de l'effet de la consommation de CBD durant le dernier mois sur différents aspects liés à la santé (échantillons regroupés, N varie en fonction du nombre de personnes se sentant concernées par les questions), selon l'étude menée par l'Office Fédéral de la Santé Publique Suisse (39)



➤ *Comment expliquer ce manque d'étude clinique ?*

Même si les études transversales et l'analyse des médias sociaux souffrent d'un biais de sélection, je trouve que ces données fournissent une justification convaincante pour encourager de nouvelles recherches afin de mieux comprendre le potentiel thérapeutique du CBD. Je me suis dès lors demandé pourquoi ma recherche avait t'elle abouti à si peu d'études cliniques de bonne qualité. Aurais-je dû chercher parmi plus de bases de données ? Le manque d'études retrouvées est-il lié à un biais de non-publication des résultats peu concluants ? Aurais-je dû chercher d'avantage dans la littérature grise ? Les firmes pharmaceutiques ne veulent-elles pas investir d'argent dans la recherche, de peur d'une mauvaise rentabilité ? En effet, pourquoi investir autant d'argent dans des études alors que la plante pousse naturellement et que les patients peuvent se fournir de façon peu réglementée ? Est-ce lié au manque de standardisation des produits et aux divers modes d'administration qui rendent compliqué l'analyse des résultats ? L'effet bénéfique décrit dans les études transversales et sur les médias sociaux n'est-il pas simplement lié à un effet placebo ? Effet d'autant plus probable vu le prix et le battage médiatique sur le CBD ?

➤ *Réflexion et avis personnel concernant le CBD dans la douleur*

Si je devais donner mon avis personnel et vous partager mes réflexions, j'aurais envie de souligner les points suivants :

Les patients atteints de douleur chronique sont souvent polymédiqués et insatisfaits de leurs thérapies. Ils abusent parfois d'opioïdes ou de benzodiazépines, ce qui peut provoquer des effets indésirables non négligeables. De plus, la douleur chronique est un symptôme qui engendre de nombreuses répercussions négatives sur l'humeur, le sommeil, les activités de la vie journalière,.... Certes, la plus-value et l'efficacité du cannabidiol par rapport à d'autres traitements classiques mieux étayés n'est pas démontrée et nous ne pouvons pas, en tant que professionnel de la santé, recommander systématiquement l'usage cette molécule. D'ailleurs, aucun guideline ne recommande leur utilisation. Cependant, le CBD pourrait peut-être représenter une molécule intéressante étant donné cette efficacité potentielle à la fois sur la douleur, l'anxiété et la toxicomanie. De plus, de tout ce que j'ai pu lire, le risque d'abus et de dépendance est rassurant et les effets secondaires sont généralement peu conséquents.

Tant que les données d'essais cliniques bien conçus ne sont pas disponibles, il faut rester prudent par rapport à l'utilisation de CBD. Devons-nous le bannir à 100% pour autant ? Que devons-nous répondre à nos patients si ils avouent en consommer et disent se sentir mieux ? En médecine générale, nous devons travailler avec la réalité du terrain. Notre médecine doit certes être basée sur des preuves scientifiques mais elle doit aussi intégrer les valeurs, les attentes et le ressenti de nos patients. Arriver à échanger sur le cannabis médical sans se braquer permet d'ouvrir un dialogue, qui peut être bénéfique pour la relation thérapeutique. Même si mon travail n'a pas permis d'élaborer des recommandations ni des preuves suffisamment convaincantes concernant le cannabidiol, j'espère qu'il aura fourni certaines informations pouvant au moins servir de point de départ pour communiquer et échanger sur ce thème avec les patients demandeurs d'informations

## 5. Conclusion

Au vu des nouveautés législatives concernant la prescription magistrale de cannabidiol et de l'intérêt des patients pour le cannabis médical, j'ai souhaité rédiger un TFE de mise au point concernant les informations de bases que doit connaître le médecin généraliste à propos du cannabidiol dans le cadre des douleurs chroniques. Pour ce faire, j'ai réalisé une revue de la littérature (non exhaustive), que j'ai ensuite enrichie d'avis de spécialistes.

Dans un domaine qui évolue très rapidement et qui se caractérise par un débat souvent fortement sujet à des controverses, ce travail a pour but de fournir un regard le plus objectif possible concernant cette molécule. Il est important de noter que des études de bonne qualité manquent cruellement et que l'apport de données solides sur le sujet est nécessaire pour permettre aux médecins généralistes d'assurer au mieux leur rôle de conseiller.

### ➤ *Résumé des informations utiles pour le généraliste.*

En attendant de nouvelles études, voici un résumer des informations qui pourraient être intéressantes pour le généraliste :

Le mécanisme d'action du CBD n'est pas encore entièrement élucidé. Il a été démontré que le CBD modulait plusieurs systèmes de signalisation non endocannabinoïde et que son action antalgique ne semblait pas être médiée par les récepteurs CB1 et CB2. On pense que l'effet analgésique du CBD s'exerce via des mécanismes immuno-modulateurs, anti-inflammatoires, anti-nociceptifs et antioxydants, entre autres via les récepteurs TRPV1, 5HT1A et la diminution du TNF-alpha.

Les cannabinoïdes contenant du THC semblent être légèrement efficaces dans le traitement de la douleur neuropathique ou la spasticité liée à la sclérose en plaque mais les avantages qu'ils offrent sont faibles par rapport à leurs coûts élevés et aux possibles effets indésirables liés au THC.

Bien que d'importantes études précliniques et pilotes sur l'homme aient suggéré un rôle potentiel du CBD seul dans la douleur, des études cliniques approfondies n'ont été effectuées que dans le cadre de l'épilepsie réfractaire. Jusqu'à aujourd'hui il n'y a aucun argument convaincant pour recommander systématiquement le CBD pour soulager les douleurs.

Le CBD étant métabolisé par CYP3A4 et CYP2C19, il existe des interactions pharmacocinétiques potentielles avec les inhibiteurs et les inducteurs de ces enzymes (antimycotiques, macrolides, anti épileptiques, millepertuis,...). Le CBD est lui-même un inhibiteur de CYP3A4, 2C19, 2D6. Il pourrait augmenter la toxicité et les effets indésirables de certains médicaments métabolisés par ces voies. Il n'est pas encore clair si cet effet inhibiteur des CYP540 se produit à des concentrations physiologiques in vivo chez l'homme.

Une toxicité relativement faible du CBD a été établie, bien que tous les effets potentiels n'aient pas été explorés, en particulier ceux liés à un usage prolongé. Le CBD est généralement bien toléré, même à forte dose (600mg PO) et les effets secondaires sont généralement légers. Les plus graves étant une élévation des transaminases et un risque plus élevé de suicide. Les autres effets indésirables mentionnés sont la sédation, la fatigue, une perte d'appétit/de poids, de la diarrhée, des problèmes de sommeil et un risque accru d'infections. Il faut rester vigilant avec les déprimeurs du SNC (alcool, BZD, opioïdes) qui pourraient majorer l'effet sédatif du cannabidiol.

Le profil toxicologique semble tout à fait rassurant. Le CBD seul ne présenterait pas de risque d'abus ni de dépendance. Il n'a pas l'effet psychotrope du THC et aurait même tendance à le diminuer. Certaines études suggèrent même que le CBD pourrait avoir des propriétés thérapeutiques sur la dépendance aux opioïdes et au cannabis riche en THC. Cela reste à vérifier par des meilleures études cliniques.

Etant donné la faiblesse des données scientifiques sur les posologies, les spécialistes s'accordent pour dire que le meilleur conseil qu'on puisse donner à nos patients est « commencez doucement et allez-y lentement ». Sachant que les doses toxiques sont extrêmement élevées, on pourrait proposer à nos patients de titrer eux-même leur produit,

en fonction de l'effet désiré et des éventuels effets secondaires. Sans que ce soit EBM, le professeur Lossignol propose d'utiliser de l'huile de CBD 10% avec un flacon compte-goutte et de commencer avec 1-3 gouttes 2-3x/J puis augmenter doucement si besoin.

La prescription magistrale d'huile de CBD est légale mais coûte environ 150 euros pour un flacon de 10ml de CBD 10%. La qualité du produit est contrôlée et les autres cannabinoïdes s'y trouvent en quantité presque indétectable, ce qui est rassurant concernant le risque d'abus et de dépendance mais qui pourrait éventuellement diminuer son efficacité vu l'absence d'effet d'entourage. Le statut des huiles de CBD en vente libre est flou et les produits ne sont pas tous conformes à l'étiquetage. Il existe un manque de réglementation en matière de production et de distribution. Ils coutent cependant 2 à 3 fois moins cher que le cannabidiol sur ordonnance.

#### ➤ *Utilité de ce travail et ouvertures futures*

Même si mon travail n'a pas permis d'élaborer des recommandations ni des preuves suffisamment convaincantes concernant le cannabidiol, j'espère qu'il aura fourni certaines informations pouvant servir comme point de départ pour communiquer et échanger sur ce thème avec les patients demandeurs d'informations.

J'espère aussi que des recherches futures bien conduites vont confirmer ou infirmer les nombreux doutes qui subsistent à l'égard de cette molécule. Dans ce cadre-là, la « National Institute for health and Care Excellence » propose un protocole de recherche et une question clinique qui me semble tout à fait intéressante. Cette proposition de question se trouve en annexe 6. Peut-être pourrait-elle donner des idées pour un TFE futur?

## Bibliographie

1. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Rapport européen sur les drogues 2019: Tendances et évolutions. Office des publications de l'Union européenne. Luxembourg; 2019.
2. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30(3):271–80
3. Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies. Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes. Questions et réponses à l'intention des décideurs politiques. Office des publications de l'Union européenne. Luxembourg; 2019.
4. Barnes MP. The case for medical cannabis—an essay by M P Barnes. *BMJ.* 2018 Jul 25;k3230.
5. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T901291, Medical Uses of Cannabinoids; [updated 2019 Nov 6, accessed 2020 January 20]. Available from <https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/topics/dmp~AN~T901291>. Registration and login required
6. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T912430, Cannabis Use; [updated 2018 Nov 30, accessed 2020 January 20]. Available from <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T912430>. Registration and login required
7. Kinghorn AD, Falk H, Gibbons S, Kobayashi J, editors. *Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa*. Cham: Springer International Publishing; 2017. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*; vol. 103
8. Paschoud A, Broes B. Cannabinoïdes et douleurs au cabinet. *Primary and Hospital care - médecine interne générale.* 2018 May 9;18(09):156–9.
9. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther.* 2017;175(September):133–50
10. CBIP. le point sur l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes. *folia Pharmacother.* 2019 dec;46(12) p.1
11. WHO. Cannabidiol (CBD) Pre-Review Report. *Meet Pre-Review Rep.* 2017;(November):6–10.
12. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci.* 2009 Oct;30(10):515–27
13. Welty TE, Luebke A, Gidal BE. Cannabidiol: Promise and Pitfalls. *Epilepsy Curr.* 2014 Sep 4;14(5):250–2.
14. Abrams DI. Should Oncologists Recommend Cannabis? *Curr Treat Options Oncol.* 2019 Jul 3;20(7):59.
15. Nitecka-Buchta A, Nowak-Wachol A, Wachol K, Walczyńska-Dragon K, Olczyk P, Batoryna O, et al. Myorelaxant Effect of Transdermal Cannabidiol Application in Patients with TMD: A Randomized, Double-Blind Trial. *J Clin Med.* 2019 Nov 6;8(11):1886
16. 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. 2019 Dec 2;20.
17. Truven Health Analytics Inc., Dynamed. (Nov 2019). Cannabidiol. [Internet]. [cited 2020 Jan 30]. Available from: <https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/drug-monograph/cannabidiol>. Registration and login required.
  18. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute Pain Management: Scientific Evidence (4th edition). ANZCA & FPM, Melbourne; 2015.
  19. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids : the current state of evidence and recommendations for research. Washington, D.C.: National Academies Press; 2017.
  20. Buret L. Les cannabinoïdes à usage médical sont-ils une option thérapeutique ? *Minerva*. 2016;15(9):221–4.
  21. Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N, et al. Lignes directrices simplifiées en matière de prescription de cannabinoïdes médicaux en soins de première ligne. *Can Fam Physician*. 2018;64(2):e64–75.
  22. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Cannabis-based medicinal products. Evidence review for chronic pain. [web page]. Nice Guideline. 2019 [ cited 2019 may 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144/evidence/b-chronic-pain-pdf-6963831759>
  23. Gulbransen G, Xu W, Arroll B. Cannabidiol prescription in clinical practice: an audit on the first 400 patients in New Zealand. *BJGP Open* [Internet]. 2020 Feb 4;bjgpopen20X101010. Available from: <http://bjgpopen.org/lookup/doi/10.3399/bjgpopen20X101010>
  24. 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 Feb;17(1):21–9
  25. Rudroff T, Sosnoff J. Cannabidiol to improve mobility in people with multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2018;9(MAR):1–3.
  26. Millar SA, Stone NL, Bellman ZD, Yates AS, England TJ, O’Sullivan SE. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Sep;85(9):1888–900.
  27. European Medicines Agency. Annex I: Summary of product characteristics, Epidiolex. [Internet]. [cited 2020 May 22]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf)
  28. VanDolah HJ, Bauer BA, Mauck KF. Clinicians’ Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clin Proc*. 2019 Sep;94(9):1840–51
  29. Corroon J, Phillips JA. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2018 Jul;3(1):152–61.
  30. Alsherbiny M, Li C. Medicinal Cannabis—Potential Drug Interactions. *Medicines*. 2018 Dec 23;6(1):3.
  31. Brown JD, Winterstein AG. Potential Adverse Drug Events and Drug–Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med*. 2019 Jul 8;8(7):989.
  32. Lorenzini KI, Broers B, Lalive PH, Dayer P, Desmeules J, Piguet V. Cannabinoïdes médicaux dans les douleurs chroniques: Aspects pharmacologiques. *Rev Med Suisse*. 2015;11(480):1390–4.

33. Birnbaum A. How High Can Patients Get on CBD? *Epilepsy Curr.* 2019 Nov 16;19(6):382–4.
34. Beirness DJ, Porath-Waller AJ. Clearing the Smoke on Cannabis Series. *Initiatives.* 2015;(March):1–8.
35. Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimarães FS, et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Brazilian J Psychiatry.* 2019 Feb;41(1):9–14.
36. Gallily R, Yekhtin Z, Hanuš LO. Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol. *Pharmacol & Pharm.* 2015;06(02):75–85.
37. Service Public Fédéral Santé Publique Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnementale. AFSCA. Arrêté royal du 6 septembre 2017 réglementant les substances stupéfiantes et psychotropes. [Internet]. [cited 2019 Jan 22]. Available from: [http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi\\_loi/change\\_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2017090603&table\\_name=loi](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2017090603&table_name=loi)
38. Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé AFMPS. Circulaire N°648. Interprétation de l'arrêté royal du 11 juin 2015 réglementant les produits contenant un ou plusieurs tétrahydrocannabinols, en ce qui concerne les matières premières pour les préparations magistrales. [Internet]. [cited 2020 Jan 22]. Available from: [https://www.afmps.be/sites/default/files/content/omzendbrief\\_648\\_fr\\_thc\\_for\\_web.pdf](https://www.afmps.be/sites/default/files/content/omzendbrief_648_fr_thc_for_web.pdf)
39. Zobel F, Notari L, Schneider E, Rudmann O. Cannabidiol (CBD) : analyse de situation. *Addiction Suisse.* Lausanne; 2019.
40. Tran T, Kavuluru R. Social media surveillance for perceived therapeutic effects of cannabidiol (CBD) products. *Int J Drug Policy.* 2020 Mar;77:102688.

ANNEXE 1 : Bases de données consultées, équation et mots clés utilisés pour la stratégie

Guides de bonnes pratiques et résumés de la pratique clinique :

source	Équation, mot clé.	résultats	Articles retenus	Derniere consultation
Dynamed	« Cannabidiol » « cannabidiol oil »	1 64	1 2 (+1 doublon)	05.01.2020
uptodate	« cannabidiol »  « medical marijuana »	9  10	2 intéressants mais payant donc zéro retenus)  2 : Idem (doublon)	05.01.2020
ebpracticenet	« cannabidiol » « cannabis »	1 14	0 1	05.01.2020
BMJ best practice	Payant, je n'ai pas su faire de recherche.	?	0	05.01.2020

SSMG	Cannabidiol Douleur	0 2	0 0	05.01.2020
HAS	cannabidiol	6	0	05.01.2020
NICE	cannabidiol	11	1	05.01.2020
New zealand guidelines	cannabidiol	0	0	05.01.2020
Domus medica	Cannabidiol cannabis	0 1	0 0	05.01.2020
National guideline Clearinghouse	Cannabidiol and pain	2	0	05.01.2020
KCE	cannabis	9	0	05.01.2020
Nederlands Huisartsengenootschap	cannabis	7	1	05.01.2020
Infobanque AMC : guide de pratique clinique (canada)	cannabis	8	2	05.01.2020
CBIP (folia pharmacotherapeutica)	cannabidiol	1	1	05.01.2020
Total		144	9	

*Métamoteurs de recherche :*

sources	Équation ou mot clé	Résultats	Articles retenus	Dernière consultation.
Trip data base	PICO : P(adult with chronic pain), I(use of cannabidiol), O(decrease pain), C ( / )	54	4	12.01.2020
CISMeF	« cannabidiol »	7	1 + 1 doublon	12.01.2020
sumsearch	Cannabidiol AND pain. Filtre « adult ». onglet « systematic review » et « guideline »	10	2	12.01.2020

*Littérature primaire et secondaire :*

source	Equation	résultats	retenus	Dernière consultation
pubmed	« cannabidiol » and « pain » and « systematic review »	17	0	06/03/20
pubmed	"cannabidiol"[MeSH Major Topic] AND "pain"[MeSH Major Topic] NOT dronabinol NOT THC	14	2	06/03/20
pubmed	cannabidiol[Title/Abstract] AND "clinical trial" AND pain[Title/Abstract]	25	1doublon	06/03/20
pubmed	cannabidiol[Title] NOT THC NOT dronabinol NOT sativex AND pain	57	7(mais aspécifique) 2doublons	06/03/20
pubmed	cannabidiol AND pain NOT THC NOT dronabinol AND humans	55	2(doublons) 1 (nouveau)	06/03/20
Google scholar	Cannabidiol and pain	17900	0 (trop de résultats)	06/03/20
	Cannabidiol et douleur. (2018-2020). Articles en français.	65	2	
International association for cannabinoid medicines	« cannabidiol » and « pain »	1	0	06/03/20

## ANNEXE 2 : détails des articles retenus selon les bases de données consultées.

### 1. Evidence linker (health one) via code CISP

➔ Zéro articles retenus

### 2. « Résumés de la pratique clinique » ou « summaries »

➔ Dynamed « cannabidiol » : Informations détaillées sur l'Epidiolex® qui donne aussi des informations générales sur le CBD : Indication, dosage, niveau de preuve, précaution, contre-indication, interaction, effets secondaire, monitoring,...

➔ Dynamed « medical uses of cannabinoids » : Informations plutôt sur le cannabis en général et pas sur cannabidiol seul. Mais 1 chapitre détaillé sur les preuves d'efficacité du cannabis dans la douleur avec niveau de preuve + mécanisme d'action + prévalence + étiquetage des produits + des liens intéressants vers des guidelines.

➔ Dynamed « cannabis use » : Information plutôt sur l'usage « drogue » de cannabis. Mais utile car parle de la prévalence, du mécanisme d'action, des différentes sortes de cannabis,... Ne parle pas des indications thérapeutiques.

➔ Ebpracticenet « cannabis » : Is medicinaal cannabisgebruik een therapeutische optie? Etude sur les avantages cliniques et les effets indésirables de l'usage médical du cannabis et de ses dérivés pour un certain nombre d'indications thérapeutiques spécifiques chez l'adulte. Revue systématique avec méta-analyse très large dans sa conception et correcte sur le plan méthodologique, mais comprend de très nombreuses études de qualité faible à très faible.

### 3. Guides de bonne pratique

➔ NICE : « Cannabis-based medicinal products, evidence review for chronic pain ». revue de la littérature bien faite, mais qui porte surtout sur les cannabinoïdes en général, pas sur le CBD seul.

➔ Nederlands huisarstengenootschap : « pijn ». Guide de bonne pratique hollandais sur la prise en charge de la douleur. Petit chapitre dédié au cannabis médical.

➔ Infobanque AMC : guide de pratique clinique (canada) : « cannabis a des fins thérapeutique » : guide pratique destiné aux médecin généraliste. Intéressant mais parle du cannabis avec THC.

➔ Infobanque AMC : guide de pratique clinique (canada) : « Autorisation de cannabis séché pour le traitement de la douleur chronique ou de l'anxiété :orientation préliminaire (2014) ». Idem : intéressant mais parle du cannabis avec THC.

➔ CBIP : Folia pharmacotherapeutica 2019 « le point sur l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes ». Parle du mécanisme d'action, étude clinique concernant l'efficacité dans la douleur et un chapitre destiné au CBD seul.

4. Moteurs de recherche :

- ➔ Tripdatabase: « Acute Pain Management: Scientific Evidence, clinical practice guideline » Guide de bonne pratique concernant la prise en charge et la douleur aiguë. 700 pages mais le contrôle de la recherche permet de trouver un chapitre sur le cannabidiol.
- ➔ Tripdatabase : « Clearing the Smoke on Cannabis : Medical Use of Cannabis and Cannabinoids – An Update ».
- ➔ Tripdatabase : « Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care » :
- ➔ Tripdatabase: « Cannabis and Cannabinoids (PDQ®): Health Professional Version »
- ➔ CISMef : « Cannabinoïdes médicaux dans les douleurs chroniques : aspects pharmacologiques ».
- ➔ Sumsearch : « The effects of cannabis, cannabinoids, and their administration routes on pain control efficacy and safety: A systematic review and network meta-analysis ».
- ➔ Sumsearch : « A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. »

5. pubmed pour revue systématiques : « cannabidiol » and « pain » and « systematic review »

- ➔ zéro gardé.

6. Pubmed : cannabidiol[MeSH Major Topic] AND pain[MeSH Major Topic] NOT dronabinol NOT THC :

- ➔ « Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study »
- ➔ « Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils »: info générales huile de chanvre :

7. Pubmed : cannabidiol[Title] NOT THC NOT dronabinol NOT sativex AND pain

- ➔ « Social media surveillance for perceived therapeutic effects of cannabidiol (CBD) products »
- ➔ « Cannabidiol prescription in clinical practice: an audit on the first 400 patients in New Zealand »
- ➔ « The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities »
- ➔ « Myorelaxant Effect of Transdermal Cannabidiol Application in Patients with TMD: A Randomized, Double-Blind Trial »
- ➔ « A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users »
- ➔ « Cannabidiol to Improve Mobility in People with Multiple Sclerosis » : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5874292/#B6>
- ➔ « Cannabidiol: promise and pitfalls »
- ➔ Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils (double)
- ➔ systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations (double)

8. cannabidiol AND pain NOT THC NOT dronabinol AND humans

- ➔ Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study (doublon)
- ➔ Cannabinoïdes médicaux dans les douleurs chroniques : aspects pharmacologiques (doublon)
- ➔ « Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancien herb »

9. google scholar cannabidiol douleur 2018-2020

- ➔ cannabidiol (CBD) : analyse de situation
- ➔ cannabinoïde et douleur au cabinet

10 : International Association for Cannabinoid Medicines

- ➔ zéro retenu.

ANNEXE 3 : médicaments à base de cannabinoïdes ayant reçu une autorisation de mise sur le marché.

**Cannabidiol (Epidiolex®)** = CBD seul. Disponibles aux Etats-Unis pour le traitement de certaines formes d'épilepsies réfractaires (Syndrome de Lennox-Gastaut et Syndrome de Dravet). Récemment également autorisé dans l'union Européenne (mais non disponible en Belgique, situation au 20 janvier 2020). Il peut toutefois être importée en théorie selon la réglementation Belge.

**Nibiximol (Sativex®)** = spray buccal avec des quantités égales de THC et CBD. Indiqué uniquement dans les symptômes de spasticité musculaire modérée à sévère liée à la sclérose en plaque qui n'ont pas suffisamment répondu aux autres traitements anti-spastiques et chez qui un essai initial du traitement à démontré une amélioration cliniquement significative des symptômes liés à la spasticité. A l'étude pour la douleur liée au cancer et la douleur neuropathique dans la SEP. Seul médicament autorisé en Belgique.

**Dronabinol (Marinol®, Syndros®)** = THC de synthèse. Disponible aux Etats-Unis et reconnu par la FDA pour traiter les nausées et vomissements liés à la chimiothérapie ainsi que la stimulation de l'appétit dans l'anorexie liée au SIDA lorsque les autres traitements ont échoués. Pas autorisé en Belgique.

**Nabilone (cesamet®)** = THC de synthèse. Disponible aux Etats-Unis et reconnu par la FDA pour traiter les nausées et vomissements liés à la chimiothérapie lorsque les autres traitements ont échoués. Pas autorisé en Belgique.

ANNEXE 4 : Echelle EQ-5D-5L

Under each heading, please tick the ONE box that best describes your health TODAY

**MOBILITY**

- I have no problems in walking about
- I have slight problems in walking about
- I have moderate problems in walking about
- I have severe problems in walking about
- I am unable to walk about

**SELF-CARE**

- I have no problems washing or dressing myself
- I have slight problems washing or dressing myself
- I have moderate problems washing or dressing myself
- I have severe problems washing or dressing myself
- I am unable to wash or dress myself

**USUAL ACTIVITIES** (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- I have no problems doing my usual activities
- I have slight problems doing my usual activities
- I have moderate problems doing my usual activities
- I have severe problems doing my usual activities
- I am unable to do my usual activities

**PAIN / DISCOMFORT**

- I have no pain or discomfort
- I have slight pain or discomfort
- I have moderate pain or discomfort
- I have severe pain or discomfort
- I have extreme pain or discomfort

**ANXIETY / DEPRESSION**

- I am not anxious or depressed
- I am slightly anxious or depressed
- I am moderately anxious or depressed
- I am severely anxious or depressed
- I am extremely anxious or depressed

## ANNEXE 5 : Neuropathic Pain Scale (NPS)

### Interview of the Patient

Question 1: Does the pain have one or more of the following characteristics?

	Yes	No
1. Burning	—	—
2. Painful cold	—	—
3. Electric shocks	—	—

Question 2: Is the pain associated with one or more of the following symptoms in the same area?

	Yes	No
4. Tingling	—	—
5. Pins and needles	—	—
6. Numbness	—	—
7. Itching	—	—

### Examination of the Patient

Question 3: Is the pain located in an area where the physical examination may reveal one or more of the following characteristics?

	Yes	No
8. Hypesthesia to touch	—	—
9. Hypesthesia to prick	—	—

Question 4: In the painful area, can the pain be caused or increased by

	Yes	No
10. Brushing	—	—

TOTAL SCORE: \_\_\_\_\_

Note: A score of 1 is given to each positive item and a score of 0 to each negative item.

The total score is calculated as the sum of the 10 items, the cut-off value for the diagnosis of neuropathic pain is 4/10.

ANNEXE 6 : Question de recherche proposée par le National Institute For health and Care excellence

« Pour les adultes atteints de fibromyalgie ou de douleur neuropathique résistante au traitement, quelle est la rentabilité clinique et le coût du cannabidiol en complément du traitement standard? ».

Ils proposent dans ce cadre déjà une question PICO :

<b>PICO</b>	<p><b>Population:</b> Adults with fibromyalgia or persistent treatment-resistant neuropathic pain being managed by a pain specialist using standard treatment</p> <p><b>Intervention:</b> CBD (either as a pure product or containing traces of THC)</p> <p><b>Comparator:</b> usual care as defined by the researchers</p> <p><b>Outcomes</b> should be measured at 6 months follow-up</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cost effectiveness</li> <li>• Participant reported pain relief of 30% or greater</li> <li>• Participant reported pain relief of 50% or greater (to assist the economic analysis)</li> <li>• Reduction in analgesics required</li> <li>• Change in pain intensity using Numerical Rating Scale', or Visual Analogue Scale'</li> <li>• A validated pain measurement tool</li> <li>• Participant/Patient/Subject Global Impression of Change (PGIC or SGIG) scale</li> <li>• Quality of life score using SF-36 or EQ-5D.</li> <li>• Mood</li> <li>• Serious adverse events</li> <li>• Adverse events including but not limited to: respiratory depression, sleep problems, fatigue, road traffic accidents, psychological distress, dizziness, headache, confusion state, paranoia, psychosis, substance dependence, diarrhoea at the start of treatment</li> <li>• Withdrawals due to adverse events</li> <li>• Complications due to adverse events</li> <li>• Substance abuse due to the use of cannabis-based medicinal product.</li> <li>• Misuse/diversion</li> <li>• Hepatic and renal failure</li> </ul> <p>Outcomes requiring a narrative synthesis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contraindications as listed in exclusion criteria</li> </ul> <p>Monitoring requirements, treatment durations, reviewing and stopping criteria, including how should treatment be withdrawn stopped as discussed in the methods of individual RCTs</p>
<b>Current evidence base</b>	No RCTs were identified which compare CBD with standard treatment to standard treatment for fibromyalgia or for persistent treatment-resistant neuropathic pain.
<b>Study design</b>	Randomised controlled trial
<b>Other comments</b>	Study should be adequately powered and have an adequate follow up period (minimum of 6 months)