

Cureus

Reçu le 08/06/2022

Début de l'examen le 28/06/2022

Examen terminé le 07/07/2022

Publié le 16/07/2022

© Droits d'auteur 2022

Villanueva et al. Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons

Attribution CC-BY 4.0., qui permet une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur n'importe quel support, à condition que l'auteur et la source originaux soient crédités.

Efficacité, sécurité et régulation du cannabidiol sur Douleur chronique : une revue systématique

Maria Resah B. Villanueva 1 , Narges Joshaghani 2 , Nicole Villa 3 , Omar Badla 4 , Raman Goit 3 , Samia E. Saddik 3 , Sarah N. Dawood 5 , Ahmad M. Rabih 3 , Ahmad Niaj 3 , Aishwarya Raman 3 , Manish Uprety 3 , Maria Calero 6, Safeera Khan 3

1. Médecine interne/médecine familiale, Institut californien des neurosciences et de psychologie comportementales, Fairfield, États-Unis 2. Psychiatrie et sciences du comportement, Institut californien des neurosciences et psychologie comportementales, Fairfield, États-Unis 3. Médecine interne, Institut californien des neurosciences et psychologie comportementales, Fairfield, États-Unis 4. Chirurgie générale, California Institute of Behavioral Neurosciences and Psychology, Fairfield, États-Unis 5. Pédiatrie, California Institute of Behavioral Neurosciences and Psychology, Fairfield, États-Unis 6. Obstétrique et gynécologie, California Institute of Behavioral Neurosciences and Psychology, Fairfield, États-Unis

Auteur correspondant : Maria Resah B. Villanueva, resahbasa@gmail.com

Résumé

Nous avons mené une revue systématique pour déterminer l'efficacité et l'innocuité du cannabidiol (CBD) contre la douleur chronique. L'examen systématique est conforme à la liste de contrôle des éléments de rapport préférés pour l'examen systématique et la méta-analyse (PRISMA) 2020.

Cinq bases de données (PubMed, PubMed Central, Medline, Cochrane Library et ScienceDirect) ont été consultées en utilisant le cannabidiol, le CBD, le chanvre et la douleur chronique. Les critères d'inclusion utilisés étaient des études sur des populations adultes de plus de 18 ans ; symptômes de douleur > trois mois ; toutes les préparations disponibles de CBD ; études humaines uniquement ; publication en anglais au cours des cinq dernières années. Au total, 2 298 articles ont été trouvés. Des critères d'inclusion ont été appliqués et des évaluations de la qualité ont été effectuées, ce qui a abouti à 12 publications éligibles pour l'examen.

Le CBD et le tétrahydrocannabinol (THC), tous deux issus de plantes de cannabis avec des structures chimiques presque identiques, s'attachent au récepteur CB, provoquant des effets différents comme la psychoactivité observée sur le THC mais moins ou pas du tout dans le CBD. Les réglementations du CBD dans le monde diffèrent les unes des autres en raison de l'insuffisance de preuves solides pour établir ses avantages par rapport aux risques.

Cependant, **quelques études montrent les bienfaits du CBD non seulement sur la douleur chronique mais également sur l'amélioration du sommeil et de la qualité de vie.**

En conclusion, le CBD est une excellente alternative à un opioïde dans la douleur chronique car le CBD est non intoxicant sous sa forme pure.

Davantage d'essais cliniques devraient être réalisés pour prouver l'importance clinique et statistique du CBD

Comment citer cet article

Villanueva MB, Joshaghani N, Villa N et al. (16 juillet 2022) Efficacité, sécurité et régulation du cannabidiol sur la douleur chronique : une revue systématique. Cureus 14(7) : e26913. DOI 10.7759/cureus.26913

Introduction et contexte

Selon Forbes, en octobre 2020, les ventes de cannabidiol (CBD) aux États-Unis ont atteint 4,2 milliards de dollars après que le gouvernement fédéral a légalisé le CBD dérivé du chanvre en 2018 [1]. De plus, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a reclassé en 2019 le CBD et moins de 0,2 % du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) comme non sous contrôle international et a reconnu sa valeur médicale en 2020 [2]. Le CBD est donc une activité en pleine expansion qui devrait augmenter sa valeur à 20 milliards de dollars en 2025 [1].

Le CBD est un ingrédient chimique non intoxicant issu de la plante *Cannabis sativa* [3]. La valeur médicale du CBD a fait l'objet de nombreux débats avant d'être reconnue dans le domaine médical. Une préparation de CBD approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis est l'Epidiolex, une solution buvable administrée aux patients de moins de deux ans pour traiter deux formes rares et graves de convulsions, le syndrome de Lennox-Gastaut et le syndrome de Dravet [4]. De plus, le dronabinol [un produit synthétique delta-9-tétrahydrocannabinol (THC)] et le nabilone (comme le THC) ont été réglementés par la FDA pour le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie [5]. Le dronabinol est également utilisé pour traiter l'anorexie associée au SIDA. Avec sa légalisation fédérale, les dispensaires de CBD continuent d'ouvrir les uns après les autres. Les gens ont davantage accès à une grande variété de produits CBD comme les fleurs de cannabis, les teintures, les concentrés, les lotions/crèmes topiques et les produits comestibles qui sont auto-administrés et avec peu ou pas de CBD, surveillance par un médecin [6].

Les huiles de CBD soulagent diverses affections, notamment la douleur sans intoxication [3].

La réglementation des produits à base de cannabis reste un défi pour la plupart des pays.

La douleur chronique est une douleur continue ou récurrente ressentie pendant trois mois ou plus par un patient pour diverses causes. Différents types de douleur chronique sont identifiés en fonction de leur nature, de leur localisation et de leurs caractéristiques. Il s'agit d'une cause importante de handicap à l'échelle mondiale, et des milliards de dollars sont dépensés chaque année pour atténuer ses conséquences [7]. Alors que la crise des opioïdes s'accroît, le rôle du CBD dans la gestion de la douleur se dévoile alors que des études animales montrent des preuves prometteuses [8]. Des recherches et des essais plus approfondis sur la valeur thérapeutique du CBD sont en cours. Continu en raison de sa source naturelle, de ses nombreux usages, d'un risque moindre d'addiction ou de dépendance et d'une relative sécurité [7].

La réglementation du CBD par la FDA nécessite davantage d'essais cliniques pour déterminer son efficacité et sa sécurité et doit répondre aux normes d'autorisation appropriées [9].

Cet article vise à répondre à l'efficacité et à l'innocuité du CBD dans le traitement de la douleur chronique à l'aide d'une revue systématique d'articles provenant de cinq bases de données. Cette étude comblera les lacunes existantes et mettra à jour les connaissances sur le rôle du CBD dans la douleur chronique.

Revue

Méthodes

Protocole

Cette revue systématique descriptive a été réalisée conformément à la liste de contrôle Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) 2020 [10].

Avant la recherche dans les bases de données, un protocole a été élaboré et partagé avec l'équipe de recherche pour analyse et finalisation.

La question principale de la revue : quelle est l'efficacité et la sécurité du CBD chez les patients adultes souffrant de douleur chronique ?

La stratégie PICO a été utilisée pour formuler la question de cette révision. Le protocole de révision peut être acquis sur demande adressée à l'auteur principal.

Stratégie de recherche

PubMed, PubMed Central (PMC), Medline, Cochrane Library et ScienceDirect ont été utilisés comme principales bases de données et moteurs de recherche.

Dans PubMed, la recherche a été effectuée à l'aide de mots-clés et d'une vedette-matière médicale (MeSH).

Les mots-clés « Cannabidiol » et « douleur chronique » ont été appliqués pour obtenir de la littérature connexe. La stratégie MeSH utilisée dans PubMed et PMC était :

("Cannabidiol/effets indésirables"[Majr] OU "Cannabidiol/isolement et purification"[Majr] OU "Cannabidiol/métabolisme"[Majr] OU "Cannabidiol/pharmacocinétique"[Majr] OU "Cannabidiol/pharmacologie"[Majr] OU "Cannabidiol/empoisonnement" [Majr] OU "Cannabidiol/usage thérapeutique"[Majr] OU "Cannabidiol/toxicité"[Majr]) ET ("Douleur chronique/thérapie médicamenteuse"[Mesh] OU "Douleur chronique/prévention et contrôle"[Mesh] OU "Douleur chronique/thérapie"[Mesh]). Les booléens « AND » et « OR » ont été utilisés.

De plus, des mots-clés tels que Cannabidiol, CBD, Hemp, Marijuana, Chronic Pain et d'autres synonymes ont été appliqués aux autres bases de données.

En outre, d'autres publications figurant dans la liste de références et des études connexes ont également été examinées pour déterminer si elles étaient pertinentes et pourraient être incluses dans cette revue.

Au total, 2 298 articles ont été extraits de toutes les bases de données. PubMed, PMC et Medline contiennent 289 articles. La bibliothèque Cochrane et Science Direct ont publié respectivement 73 et 1 936 articles. Les bases de données ont été consultées pour la dernière fois

Critère d'éligibilité

Un organigramme PRISMA 2020 a été utilisé pour montrer l'inclusion et l'exclusion de l'étude des articles trouvés dans les bases de données utilisées. Les critères d'inclusion pour l'éligibilité étaient les suivants : (i) études réalisées auprès d'une population adulte de plus de 18 ans ; (ii) les patients présentant des symptômes douloureux depuis moins de trois mois ; (iii) toutes les préparations disponibles de CBD ; (iv) études sur les humains uniquement ; (v) publication en anglais ; et (vi) publication au cours des cinq dernières années. Les études portant sur des patients pédiatriques, sur la douleur aiguë et sur les animaux ont été exclues. Les études sans texte intégral disponible ont également été exclues de la revue.

Processus de collecte de données : synthèse, extraction et gestion

Tous les titres des articles initialement obtenus à partir des bases de données ont été sélectionnés en appliquant les critères d'éligibilité fixés. Les doublons ont été éliminés. Les titres ont été lus et les articles sans rapport ont été exclus. Les résumés des articles restants ont ensuite été examinés pour en déterminer la pertinence. Le texte intégral des publications restantes a été obtenu et ceux sans texte intégral ont été exclus.

Évaluation de la qualité dans les études incluses.

L'échelle d'évaluation des articles de revue narrative (SANRA) [11], l'évaluation des revues systématiques multiples (AMSTAR) [12], l'outil JBI pour les rediffusions de cas [13], New Castle Ottawa [14] et le risque de biais 2 [15] dans l'outil Cochrane d'évaluation des risques (RoB 2) ont été utilisés pour identifier les articles éligibles en fonction du type d'étude pour chaque publication. Deux co-auteurs (NJ et NV) ont évalué l'éligibilité des articles.

Résultats

Résultats de recherche

Cinq bases de données (PubMed, PubMed Central, Medline, Cochrane Library et ScienceDirect) ont été utilisées pour identifier les publications incluses dans la revue. La figure 1 est un organigramme PRISMA 2020 montrant comment les études connexes incluses dans la revue ont été identifiées [10].

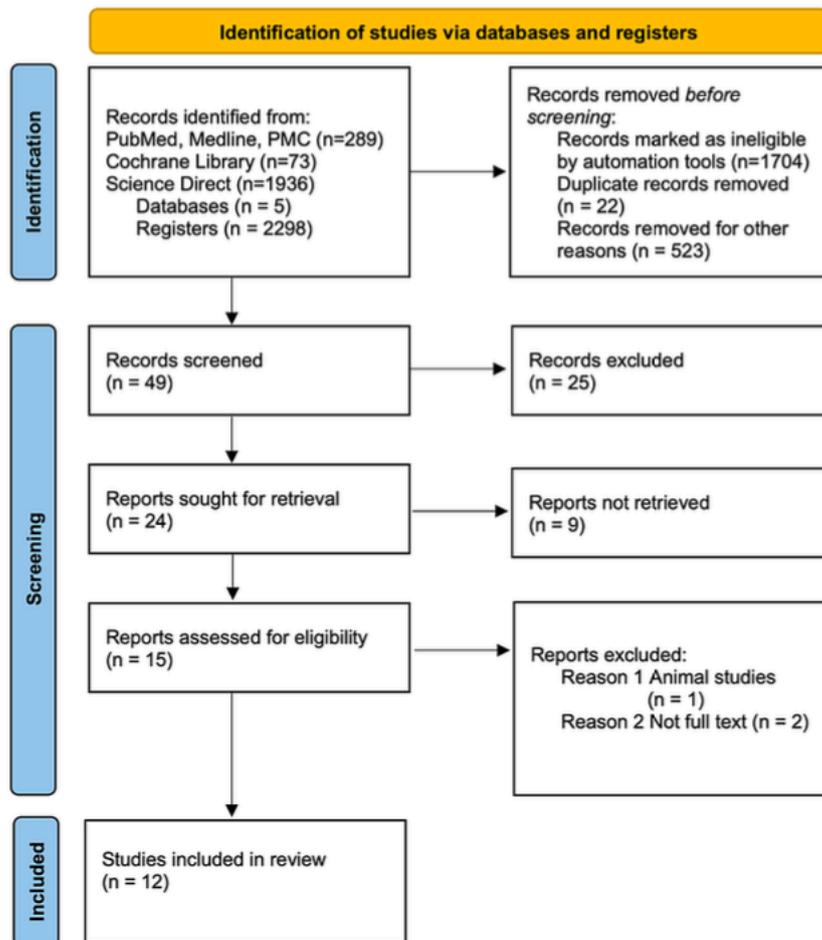


FIGURE 1: PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews

From: Page et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71 [10]

Using MeSH and keywords like cannabidiol, CBD, hemp, and chronic pain, 2298 publications were obtained. PubMed, PMC, and Medline have 289 publications. The Cochrane Library and Science Direct listed 73 and 1936 publications, respectively. A preliminary screening was done. Upon checking for duplicates, 22 publications were excluded. Filters were applied using the exclusion and inclusion criteria to exclude 1704 publications. Other reasons include manual screening and protocol articles that eliminated 523 publications. Abstracts were screened, and 25 publications out of 49 were excluded. Fifteen full papers were retrieved, while nine were not. Two do not have full texts, and one is an animal study, hence excluded. The remaining publications were assessed for eligibility using the appropriate assessment tool. A total of 12 studies were found eligible for this review.

En utilisant MeSH et des mots-clés comme cannabidiol, CBD, chanvre et douleur chronique, 2 298 publications ont été obtenues. PubMed, PMC et Medline comptent 289 publications. La bibliothèque Cochrane et Science Direct ont répertorié respectivement 73 et 1 936 publications. Une sélection préliminaire a été effectuée. Après vérification des doublons, 22 publications ont été exclues. Des filtres ont été appliqués en utilisant les critères d'exclusion et d'inclusion pour exclure 1 704 publications. D'autres raisons incluent la sélection manuelle et les articles de protocole qui ont éliminé 523 publications. Les résumés ont été examinés et 25 publications sur 49 ont été exclues. Quinze articles complets ont été récupérés, tandis que neuf ne l'ont pas été. Deux n'ont pas de texte intégral et un est une étude animale, donc exclue. L'éligibilité des publications restantes a été évaluée à l'aide de l'outil d'évaluation approprié. Au total, 12 études ont été jugées éligibles pour cette revue.

Résultats de l'évaluation de la qualité

Un résumé des études et de l'outil d'évaluation de la qualité utilisé pour chacune d'elles est présenté dans le tableau 1.

Kind of study	Quality assessment tool	Number of articles
Review	SANRA	5
Systematic review	AMSTAR	3
Case report	JBI tool	1
Observational	New Castle Ottawa	2
Randomized controlled trial	Cochrane Bias Assessment tool (RoB 2)	1

TABLE 1: Overview of the publications and the corresponding quality assessment tool

SANRA: Scale for the Assessment of Narrative Review Articles, AMSTAR: Assessment of Multiple Systematic Reviews, JBI: Joanna Briggs Institute, RoB: Risk of Bias

The study must get a 70% to be eligible for this review. Detailed quality appraisals with the corresponding tools used for each study are shown below. Table 2 shows the use of SANRA for five review articles.

Publication	Boyagi et al. [8]	Mauer et al. [5]	VanDolah et al. [3]	Mücke et al. [16]	Fisher et al. [17]
Justification of the article's importance in the readership	2	2	2	2	2
Statement of concrete aims or formulation of questions	1	1	1	2	1
Description of the literature search	2	2	2	2	2
Referencing	2	2	2	2	2
Scientific reasoning	2	2	2	2	2
Appropriate presentation of data	1	2	2	2	2

TABLE 2: SANRA quality assessment tool

SANRA: Scale for Assessment of Narrative Review Articles [11]

AMSTAR is utilized to assess the eligibility of three systematic reviews shown in Table 3.

Publication	Rabgay et al. [18]	Pagano et al. [19]	Scuteri et al. [20]
Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Y	Y	Y
Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review, and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Unclear	Unclear	Unclear
Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Y	Y	Y
Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Y	Y	Y
Did the review authors perform study selection in duplicate?	Y	Y	Y
Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Unclear	Unclear	Unclear
Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Y	Y	Y
Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Y	Y	Y
Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Y	Y	Y
Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	Unclear	Y	y
Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Y	Y	Y

TABLE 3: AMSTAR 2 quality assessment tool

AMSTAR: Assessment of Multiple Systemic Reviews [12]

Table 4 illustrates JBI as a quality assessment tool for case reports.

Publication	Diaz et.al. [21]
Demographic characteristics	Y
History and timeline	Y
Presentation of clinical condition	Y
Diagnostic test and results	Y
Intervention and treatment	Y
Post-intervention clinical condition	Y
Adverse events	N
Take-away lessons	Y

TABLE 4: JBI quality assessment tool for case report

JBI: Joanna Briggs Institute [13]

New Castle Ottawa Tool is used to evaluate the eligibility of two observational studies in Table 5.

Publication	Capano et.al. [7]	Boehnke et.al. [6]
Representativeness of the exposed cohort	*	*
Selection of the non-exposed cohort		
Ascertainment of exposure	*	*
Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	*	*
Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	*	*
Assessment of outcome	*	*
Adequacy of follow up of cohorts	*	*

TABLE 5: New Castle Ottawa quality assessment tool for observational studies[14]

*Indicates a yes as the answer

The RoB 2 tool is a revised Cochrane RoB employed for RCT assessment as shown in Table 6.

Publication	Lichtman et al. [22]
Randomization process	Low
Deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)	Low
Missing outcome data	Low
Measurement of the outcome	Low
Selection of the reported result	Low
Overall risk of bias	Low

TABLE 6: RoB 2 quality assessment tool for RCT

RoB: risk of bias [15]; RCT: randomized clinical trial

Data Extraction

A total of 12 publications were found eligible for this systematic review. Each article included in this review was read and scrutinized. Relevant information was summarized in Table 7 to show an overview of each study collected from the databases.

Author and year of publication	Purpose of the study	Number of patients/studies	Type of study	Main findings
Boyaji et al. [8]	To find an alternative treatment that is safer and more effective than opioids to combat chronic pain challenges.	7 studies	Review	Cannabidiol is a promising alternative to manage pain but hard to make recommendations due to the difficulty of attributing the therapeutic properties to CBD alone.
Fischer et al. [17]	To identify new scientific advances to make an updated 'Lower Risk Cannabis Use Guideline' (LRCUG).	Not specified	Review	The high-risk group (early adolescent, patient with comorbidity, and pregnant or breastfeeding women) can have a harmful outcome from CBD use; hence, lowering the risk factor can also lessen the adverse outcome.
	To know the safety, efficacy, and			Recommendations from physicians are

Mauer et al. [5]	adverse effect of cannabis-based products on athletes.	2224 patients	Review	promising but hard to do since studies available are from non-athletic subjects.
VanDolah et al. [3]	To identify a non-intoxicating alternative to opioids in chronic pain management.	102 studies	Review	CBD and hemp oil have a positive potential benefit in managing chronic pain, and more research is required.
Mücke et al. [16]	To compare if cannabis-based medication versus placebo or conventional drugs are safe, efficient, and tolerable.	16 studies, 1750 patients	Review	Some patients with neuropathic pain may benefit from cannabis-based medicine (3rd or 4th line therapy), and no high-quality evidence to show how efficacious cannabis-based drugs are.
Pagano et al. [19]	To evaluate the safety level, dosing, and timing of CBD on healthy cells.	29 studies	Systemic review	Dose-dependent inhibition of cell viability above two micrograms while apoptosis is observed in 10 micrograms CBD. Anti-inflammatory effects and decreased ROS production were also noted.
Rabgay et al. [18]	To determine the role of the route of administration of cannabis and cannabinoids on pain and its side effects.	25 studies, 2270 patient	Systemic review	Among different routes of administration of THC/CBD, the Oro-mucosal route was dominant in controlling pain from different causes like cancer, neuropathic, and nociceptive pain.
Scuteri et al. [20]	To know the efficacy of cannabinoid-based products in ocular pain regimens.	4 studies	Systemic review	Preclinical studies are needed to establish the efficacy of CBD in ocular inflammation and neuropathic pain, although analgesia is observed using CBD oil. It is noted that the is analgesia as well on the topical formulation.
Diaz et al. [21]	To describe a patient with chronic pressure injury treated with medical cannabis oil (THC and CBD) for pain relief and sleep improvement.	1 patient	Case report	Medical Cannabis oil containing THC and CBD taken orally improves pain and sleep with direct or indirect effect on wound healing.
Boehnke et al. [6]	To describe naturalistic cannabis use routine and its benefits.	1087 patients	Observational (cross-sectional)	The risk and benefits of medical cannabis can be further observed when administration route profiles are used to make subgroups.
Capano et al. [7]	To determine the effect of CBD (full hemp extract) on chronic pain regarding the quality of life and opioid use.	131 patients	Observational (prospective cohort)	CBD improves pain, quality of life and sleep quality and decreases opioid use in patients who have chronic pain on narcotics.
Lichtman et al. [22]	To assess the use of nabiximols as an adjunct to opioids in advanced cancer patients with poorly controlled pain.	397 patients	RCT	Advanced cancer patients on lower opioid therapy with early intolerance to opioid may benefit more from CBD as adjunct medication, although CBD is not superior to placebo on primary efficacy.

TABLE 7: Summary table for the included Studies

CBD: cannabidiol; ROS: reactive oxygen species; THC: tetrahydrocannabinol; RCT: randomized clinical trial

Discussion

Le CBD est une entreprise en croissance rapide depuis sa légalisation fédérale en 2018. Grâce à cela, davantage de personnes ont eu accès au CBD, en particulier celles souffrant de douleurs chroniques prenant des analgésiques, et ont connu des résultats prometteurs.

Par conséquent, davantage de recherches et d'études sont en cours pour offrir aux patients souffrant de douleur chronique une alternative efficace et sûre aux types d'analgésiques existants disponibles sur le marché.

Cannabidiol versus tétrahydrocannabinol

La plante Cannabis sativa possède de nombreuses variétés, mais les plus populaires sont la marijuana et le chanvre. Les phytocannabinoïdes peuvent être extraits de la plante de cannabis, et ce produit chimique actif, lorsqu'il est combiné avec le récepteur, affecte le fonctionnement du corps de plusieurs manières. Le THC et le CBD en sont des exemples célèbres

phytocannabinoïdes obtenus respectivement à partir de la marijuana et du chanvre. Le THC s'attache au récepteur cannabinoïde 1 (CB1) tandis que le CBD s'attache à plusieurs récepteurs tels que les récepteurs

CB, le récepteur potentiel vanilloïde 1 transitoire, le récepteur 55 couplé à la protéine G et la sérotonine 5-HT1A [3]. Le CBD et le THC ont la même formule moléculaire, C₂₁H₃₀O₂, et une masse moléculaire presque identique de 314,464 g/mol et 314,469 g/mol, respectivement [23].

La figure 2 illustre les formules développées du CBD et du THC, mettant en évidence une différence essentielle entre les deux : un cycle pour le THC et un groupe hydroxyle pour le CBD.

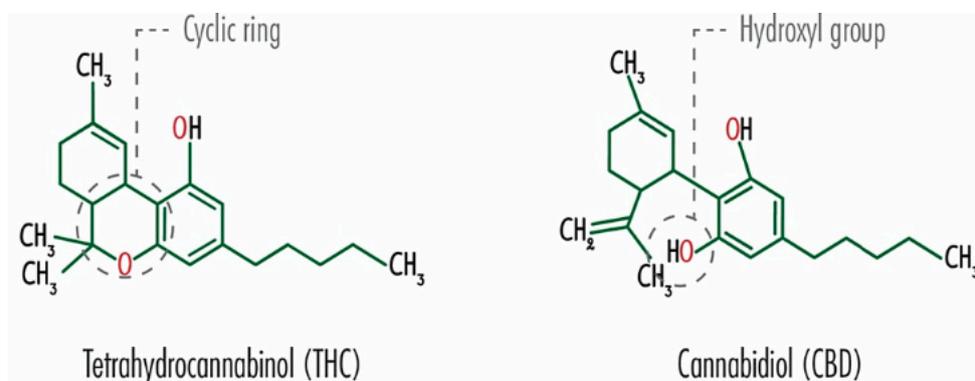


FIGURE 2: Chemical structure of tetrahydrocannabinol and cannabidiol

Source: Analytical Cannabis: CBD vs THC – What are the Main Difference? with permission [23]

Cette différence fait en revanche du THC un agoniste partiel potentiel du récepteur CB1 et du CBD un modulateur allostérique négatif [23]. La stimulation des récepteurs CB1 produit les effets psychotropes ressentis lors de la consommation de THC mais n'est pas évident lors de la consommation de CBD. Le métabolisme s'effectue par la superfamille du cytochrome P450 ; de nombreuses interactions médicamenteuses sont donc possibles.

Dans une revue réalisée par VanDolah et al., davantage d'études se sont concentrées sur les avantages des médicaments à base de THC prescrits ; d'un autre côté, quatre études étaient liées aux actions thérapeutiques potentielles, à la sécurité et aux effets indésirables du CBD [3]. Certaines des actions thérapeutiques potentielles du CBD comprennent le soulagement de la douleur chronique, des troubles du sommeil, de la spasticité et du syndrome de Tourette, des nausées et des vomissements liés à la chimiothérapie et de la prise de poids chez les patients séropositifs, pour n'en nommer que quelques-unes. Ses effets indésirables comprennent une toxicité hépatique, une somnolence, une diminution de l'appétit, de la diarrhée et une hypotension artérielle [3]. De plus, Scuteri et al., une revue systématique de quatre études, ont révélé que l'agoniste CB2 HU308 atténue l'inflammation des yeux en réduisant l'adhésion leucocytaire induite par l'uvéïte et les modifications du profil lipidique (20). Elle met également en évidence les effets antinociceptifs et anti-inflammatoires du D8-THC, du cannabidiol, du dérivé HU308 et du nouveau ligand allostérique racémique CB1 [20]. Une autre étude portant sur 2 224 patients réalisée par Maurer et al. ont révélé que la consommation de cannabis par les patients pendant trois et quatre semaines après une commotion cérébrale entraînait un score de gravité plus faible mais pas une guérison plus rapide des symptômes de commotion cérébrale [5]. Le rapport de cas de Diaz et al. sur un patient souffrant d'escarres présentant des douleurs et des problèmes de sommeil a été administré avec trois huiles de cannabis médical différentes (1 à dominante CBD et 2 à dominante THC) à des doses croissantes et a révélé une amélioration de la qualité du sommeil avec une diminution de la douleur et de l'anxiété [21]. Une amélioration fortuite de la plaie a été constatée à partir de deux semaines après le traitement [21]. Ces études ont mis en évidence différents avantages du CBD sur différentes zones du corps, rendant la valeur potentielle du produit CBD encore plus grande. Les études se complètent pour renforcer la valeur médicale du CBD lorsqu'il est utilisé sur différentes parties du corps

Règlement sur le cannabis

Dans la loi agricole de 2014, les différences entre le chanvre et la marijuana sont notables, définissant la légalité du « chanvre industriel » (*Cannabis sativa* L.) et de toutes les parties de la plante (avec une teneur en THC <0,3 % en poids sec) à des fins de recherche [3]. L'usage du cannabis médical est autorisé dans 37 États, quatre territoires et le District de Columbia et est interdit dans trois États et un territoire [24]. La figure 3 montre une image claire de la réglementation du cannabis par État aux États-Unis.

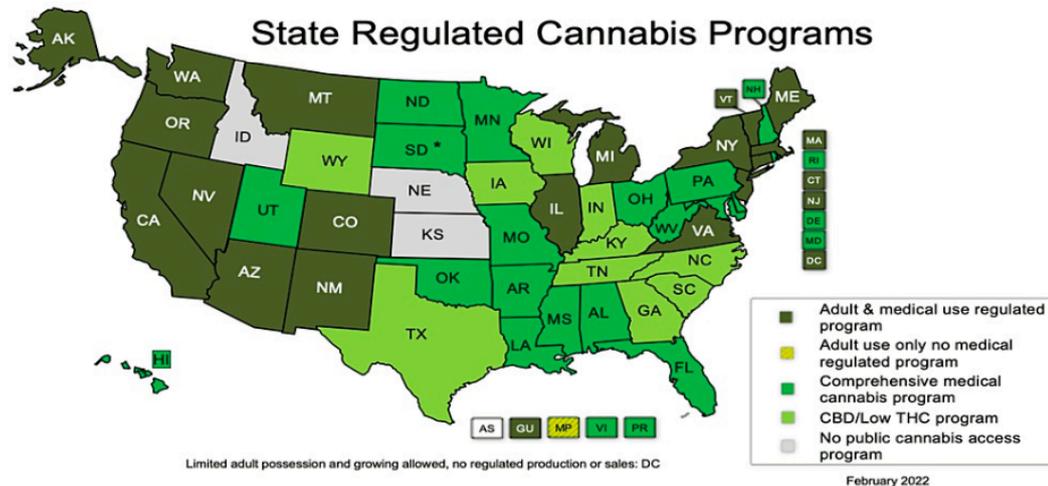


FIGURE 3: Cannabis regulation per U.S. states and territories

Source: National Conference of State Legislatures with permission [24]

Alors que de plus en plus d'États ouvrent leurs portes aux bienfaits médicaux du CBD, la question de l'obtention d'un CBD de bonne qualité pose un risque pour ceux qui souhaitent l'utiliser comme alternative à leurs analgésiques actuels [25].

Le prix du CBD de bonne qualité est élevé, et les produits CBD abordables ne sont pas fiables à 100 % en raison de problèmes d'étiquetage erronés de certains fabricants concernant leur contenu exact. De plus, la FDA ne peut toujours pas imposer de réglementations strictes car le CBD n'est plus considéré comme un agent pharmaceutique [9].

Efficacité et sécurité du CBD

Comparé au THC, le CBD est une drogue relativement nouvelle et les études se limitent à établir son innocuité et son efficacité. De plus, la réglementation entourant l'utilisation du CBD est encore très discutable. Dans une revue systématique de 229 études réalisées par Pagano et al., les effets du CBD sur les caractéristiques des cellules saines telles que la viabilité cellulaire, la prolifération cellulaire, le repeuplement des plaies, l'apoptose et le cycle cellulaire ont été abordés [19]. L'administration dose-dépendante a montré une réduction significative de la viabilité cellulaire (au-dessus de 2 mM) ; les cellules buccales sont inhibées à 10 mM, tandis que l'inhibition de la prolifération cellulaire est évidente à toutes les doses utilisées (2, 6 et 10 mM). La migration cellulaire a diminué après avoir administré 10 mM pendant 24 heures [19]. Cependant, il n'y avait aucun changement significatif à 6 mM. Enfin, une augmentation de l'apoptose est observée à 10 mM [19]. Ces observations montrent qu'une quantité variable de CBD exerce des effets différents sur une cellule saine. Le dosage dicte principalement l'étendue des résultats. On peut noter qu'une dose plus élevée signifie plus d'inhibition des processus cellulaires mais plus de stimulation de l'apoptose.

De plus, Rabgay et al. a mené une revue systématique de 25 études portant sur 2 270 patients concernant les différents dosages et voies d'administration du CBD [18]. Ils ont découvert que le cannabis et les cannabinoïdes agissent sur différents types de douleur selon le dosage et la voie d'administration. Une faible dose pour soulager la douleur a été utilisée dans toutes les études examinées et a montré une dose moyenne de 19,82 mg/jour [18]. En outre, ils ont découvert que la différence dans la dose administrée provoquait un soulagement dans différents types de douleur, comme la douleur neuropathique, qui est de 23,56 mg/jour, la douleur cancéreuse, qui est de 19,69 mg/jour, et la douleur nociceptive, qui est de 13,75 mg/jour. [18]. De plus, différentes voies d'administration ont montré d'autres formes de soulagement de la douleur. La voie oro-muqueuse est le THC/CBD et le THC pour les douleurs neuropathiques et cancéreuses ; la voie orale est le THC pour les douleurs cancéreuses ; et l'inhalation de cannabis standardisé avec THC (SCT) pour les douleurs neuropathiques et orales d'extrait de cannabis standardisé avec THC (SCET) pour les douleurs nociceptives [18]. Rabgay et coll. a conclu qu'il n'existe pas de preuves suffisantes pour établir pleinement l'efficacité du CBD sur la douleur. Dans une revue réalisée par Boyaji et al. sur sept études utilisant le spray de nabiximols (CBD+THC) comme médicament contre la douleur, quatre études ECR ont conclu à un effet positif sur leur douleur sous le spray de nabiximols par rapport au placebo [8]. Alors que Rabgay a conclu que les preuves sont insuffisantes pour déterminer l'efficacité du CBD contre la douleur, Boyaji a trouvé difficile de recommander l'utilisation du CBD contre la douleur chronique. L'accès au CBD pur est à lui seul la principale raison de ces conclusions.

Certaines études ont montré des preuves prometteuses étayant la sécurité du CBD. Une revue de 16 ECR menée par Mücke et al. chez 1 750 participants adultes souffrant de douleurs neuropathiques, il a été démontré que les médicaments à base de cannabis pourraient aider à obtenir un soulagement de la douleur supérieur à 50 % (critère de jugement principal) par rapport au placebo [16].

Il augmente également les effets indésirables du système nerveux, notamment les troubles psychiatriques, chez 17 % des participants [16]. De plus, Fisher et al., dans leur étude, ont recommandé de retarder la consommation de cannabis jusqu'à l'adolescence, d'éviter une consommation très puissante et généralisée et d'empêcher de fumer du cannabis afin de réduire ses effets indésirables tels que les effets cardiovasculaires, physiques, neurocognitifs, la psychose et problèmes mentaux [17]. En comparaison, on peut en déduire qu'un dosage et une voie d'administration appropriés sont essentiels pour tirer le meilleur parti de l'utilisation du CBD. Le CBD pour soulager la douleur a encore un long chemin à parcourir, mais la majorité des études présentent des résultats prometteurs. Par conséquent, la formulation d'une norme de sécurité utilisée pour le CBD pourrait bientôt être une possibilité si les preuves croissantes provenant d'études supplémentaires indiquent l'efficacité et la sécurité du CBD. Peser les avantages contre le risque, étayé par des preuves, est une étape cruciale. Les résultats de chaque étude mentionnée ci-dessus peuvent créer un nouveau terrain de jeu pour les sociétés pharmaceutiques en matière de développement de médicaments, leur permettant d'explorer et d'étudier à l'aide d'essais cliniques sur un large échantillon de population.

La douleur chronique est une douleur persistante pendant une durée supérieure ou égale à trois mois. Il s'agit d'un problème complexe, notamment en raison de ses causes variables, de la complexité des symptômes associés et de la dépendance aux opioïdes [26]. Les scientifiques et les chercheurs recherchent des moyens alternatifs pour traiter la douleur chronique en s'appuyant sur des preuves plus substantielles issues d'essais cliniques et d'études observationnelles. Dans un ECR réalisé par Lichtman et al., le spray oro-muqueux de nabiximols (THC + CBD) a été utilisé comme traitement d'appoint chez 291 patients atteints d'un cancer avancé et de douleurs chroniques sous opioïdes [22]. Le critère d'évaluation principal est l'amélioration du score d'évaluation numérique (NRS) moyen de la douleur par rapport au départ. Le NRS est calculé comme la différence médiane entre les groupes, qui a montré une valeur positive de 3,41 % (IC à 95 % : 0,00 % - 8,16 % ; p = 0,0854) en faveur du groupe nabiximols. Aucune signification statistique n'a été notée dans le critère de jugement principal [22]. Cependant, il existe une amélioration dans d'autres aspects tels que l'impression globale du changement du sujet (SGIC), l'impression globale du changement du médecin (PGIC) et le questionnaire de satisfaction du patient (PSQ) du nabiximols par rapport au groupe placebo (22). Une amélioration clinique a été observée dans le groupe nabiximols, mais non statistiquement significative.

En revanche, Capano et al. a réalisé une étude de cohorte prospective (avec 97 participants) sur l'effet de l'extrait de chanvre CBD sur les patients souffrant de douleur chronique prenant des médicaments opioïdes [7]. Le critère de jugement principal a montré qu'à la semaine 8, 50 patients sur 94 (53,2 %) avaient diminué leur prise de médicaments opioïdes [7]. Le critère de jugement secondaire indiquait que 89 (94 %) avaient amélioré la qualité de vie, mesurée par la douleur et les résultats à durée indéterminée liés au sommeil.

Dans une enquête transversale similaire auprès de 1 087 patients, Boehnke et al. ont déterminé la relation entre la voie d'administration, la teneur en CBD et le moment de l'utilisation dans la gestion de la douleur chronique [6]. Il a été noté que la population plus jeune utilise l'inhalation tandis que les personnes plus âgées préfèrent la voie sans inhalation. La voie mixte (inhalation + non-inhalation) est privilégiée (45 % des répondants), ce qui est attribué au soulagement personnalisé de la douleur ressentie [6]. La teneur en CBD et le moment de son utilisation ont montré que le CBD ayant des effets sédatifs (Indicas) est généralement pris la nuit. Boehnke et coll. ont réitéré dans cette étude que les sous-groupes de la population échantillon sont essentiels pour analyser les résultats de l'utilisation du CBD [6].

Ces deux études observationnelles mentionnées ci-dessus détiennent des preuves décentes de l'effet positif du CBD sur la douleur chronique, comme une réduction de la consommation

d'opioïdes et une amélioration du sommeil. Cependant, il est difficile pour les patients de signaler les résultats réels observés, car l'assurance maladie couvre les médicaments opioïdes mais pas le CBD. Les patients craignent donc la disponibilité du CBD après la recherche et le coût financier qu'ils encourraient. La gestion de la douleur chronique pose de nombreux défis. Avec la crise de la consommation et de la dépendance aux opioïdes, les prestataires médicaux et le gouvernement doivent travailler main dans la main pour trouver de toute urgence des alternatives au traitement de la douleur chronique, quelle qu'en soit la raison [27].

De plus en plus d'études et de recherches affluent pour fournir des solutions fondées sur des données probantes à la crise actuelle. Cependant, des études plus mineures se concentrent sur l'utilisation de produits CBD purs, non toxiques. Au fil de cette revue systématique, des défis et des questions concernant l'utilisation du CBD dans le traitement de la douleur chronique ont été révélés.

De plus en plus de revues et d'études publiées montrent des résultats prometteurs quant à l'effet du CBD sur le soulagement de la douleur, mais il est difficile de formuler des recommandations. Les réglementations et les catégories de CBD doivent être mises à jour pour faciliter les essais cliniques. Lorsque les preuves du soulagement de la douleur du CBD sont pleinement reconnues, des lignes directrices doivent être appliquées au secteur de l'assurance maladie afin de réduire la charge financière qu'elle représente pour le patient. Un opioïde est couvert par la plupart des assurances, contrairement au CBD. De plus, des produits CBD de bonne qualité et abordables devraient être disponibles une fois que tout sera en place.

Limites

Une revue systématique de l'efficacité et de la sécurité des produits à base de CBD pur était initialement prévue, mais les études et les articles disponibles sont limités. Les essais cliniques sur le CBD sont également rares car il est relativement nouveau et l'obtention d'un produit de bonne qualité reste un problème. De plus, il était difficile de trouver des études portant uniquement sur le CBD, car le THC y est souvent mélangé. L'accès aux articles gratuits en texte intégral est limité car certains articles bien titrés nécessitent un paiement pour y accéder. La langue de la publication est également limitée à l'anglais. Bien que le commerce de la marijuana médicale et des dispensaires de CBD soit ancien, la plupart des pays du monde le réglementent encore pour le rendre légal. Il existe donc une limite dans la réalisation d'études sur les produits CBD.

Conclusions

Cette revue systématique vise à déterminer l'état de l'efficacité et de l'innocuité du CBD sur la douleur chronique. Bien que le CBD et le THC proviennent de la même plante de cannabis et aient des structures chimiques presque identiques, ils s'attachent différemment à un récepteur CB1, provoquant des effets différents. L'une est la psychoactivité, importante dans le THC mais pas dans le CBD. La réglementation du CBD dans le monde reste une question très controversée. Même les États et territoires des États-Unis diffèrent en matière de réglementation sur le cannabis, principalement en raison des risques possibles qui dépassent les avantages et la disponibilité des produits CBD purs. Le CBD pour la douleur chronique en tant que médicament d'appoint a gagné en popularité car il est plus facile d'accès et nécessite moins de conseils médicaux. Certaines études observationnelles et cliniques conduisent à l'efficacité et à l'innocuité du CBD dans le traitement de la douleur chronique ; cependant, les preuves ne sont pas suffisamment solides pour obtenir une recommandation appropriée.

Il est essentiel de savoir que l'extrait pur de CBD est un bon candidat comme alternative aux médicaments opioïdes car il n'est pas toxique et la dépendance est moindre. Cette revue

systématique peut profiter à d'autres chercheurs et même aux gens ordinaires désireux de connaître les dernières mises à jour sur la recherche sur le CBD sur la douleur chronique. À l'avenir, les essais cliniques

devraient se concentrer davantage sur l'utilisation d'extraits purs de CBD pour traiter la douleur chronique afin d'atteindre des preuves pour recommander correctement le CBD dans le secteur de l'assurance maladie afin que les patients puissent en bénéficier pleinement.

Informations Complémentaires

Divulgations

Conflits d'intérêts : Conformément au formulaire de divulgation uniforme de l'ICMJE, tous les auteurs déclarent ce qui suit : Informations sur le paiement/services : Tous les auteurs ont déclaré qu'aucun soutien financier n'a été reçu d'aucune organisation pour le travail soumis. Relations financières : tous les auteurs ont déclaré n'avoir aucune relation financière, à l'heure actuelle ou au cours des trois années précédentes, avec des organisations susceptibles d'être intéressées par l'œuvre soumise. Autres relations : tous les auteurs ont déclaré qu'il n'existe aucune autre relation ou activité qui pourrait sembler avoir influencé le travail soumis.

References

1. Forbes: The future of the CBD industry in 2022 and beyond . (2021). Accessed: April 25, 2022: <http://www.forbes.com/sites/forbesbusinesscouncil/2021/10/21/the-future-of-the-cbd-industry-in-2022- and-beyond/?sh=1e...>
2. World Health Organization (WHO): UN Commission on Narcotic Drugs reclassifies cannabis to recognize its therapeutic uses. (2020). Accessed: April 25, 2022: <https://www.who.int/news/item/04-12-2020-un- commission-on-narcotic-drugs-reclassifies-cannabis-to- recognize-its-thera...>
3. VanDolah HJ, Bauer BA, Mauck KF: Clinicians' guide to cannabidiol and hemp oils. *Mayo Clin Proc.* 2019, 94:1840-1851. [10.1016/j.mayocp.2019.01.003A](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.003A)
4. Food and Drug Authority: FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy. (2018). Accessed: April 25, 2022: <https://www.fda.gov/news- events/press-announcements/fda-approves-first-drug- comprised-active-ingredient-derived-marij...>
5. Maurer GE, Mathews NM, Schleich KT, Slayman TG, Marcussen BL: Understanding cannabis-based therapeutics in sports medicine. *Sports Health.* 2020, 12:540-6. [10.1177/1941738120956604](https://doi.org/10.1177/1941738120956604)
6. Boehnke KF, Yakas L, Scott JR, et al.: A mixed methods analysis of cannabis use routines for chronic pain management. *J Cannabis Res.* 2022, 4:7. [10.1186/s42238-021-00116-7](https://doi.org/10.1186/s42238-021-00116-7)
7. Capano A, Weaver R, Burkman E: Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. *Postgrad Med.* 2020, 132:56-61. [10.1080/00325481.2019.1685298](https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1685298)
8. Boyaji S, Morkow J, Elman RN, Kaye AD, Yong RJ, Urman RD: The role of cannabidiol (CBD) in chronic pain management: an assessment of current evidence. *Curr Pain Headache Rep.* 2020, 24:4. [10.1007/s11916-020- 0835-4](https://doi.org/10.1007/s11916-020- 0835-4)
9. Food and Drug Authority: FDA regulation of cannabis and cannabis-derived products, including cannabidiol (CBD). (2021). Accessed: May 6, 2022: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda- regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including- c...>
10. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews . (2021). Accessed: April 3, 2022: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13643-021-01626- 4.pdf#:~:text=The%20PRISMA%2020....>
11. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S: SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev.* 2019, 4:5. [10.1186/s41073-019-0064-8](https://doi.org/10.1186/s41073-019-0064-8)
12. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al.: AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017, 358:j4008. [10.1136/bmj.j4008](https://doi.org/10.1136/bmj.j4008)
13. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, et al.: Chapter 7: systematic reviews of etiology and risk . *JBI Manual for Evidence Synthesis.* Aromataris E, Munn Z (ed): 2020. [10.46658/JBIMES-20-08](https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-08)
14. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses . (2021). Accessed: April 12, 2022: http://www.ohri.ca/programs/clinical_ epidemiology/nosgen.pdf.
15. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al.: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011, 343:d5928. [10.1136/bmj.d5928](https://doi.org/10.1136/bmj.d5928)
16. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W: Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018, 3:CD012182. [10.1002/14651858.CD012182.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2)
17. Fischer B, Robinson T, Bullen C, et al.: Lower-Risk Cannabis Use Guidelines (LRCUG) for reducing health harms from non-medical cannabis use: a comprehensive evidence and recommendations update. *Int J Drug Policy.* 2022, 99:103381. [10.1016/j.drugpo.2021.103381](https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2021.103381)
18. Rabgay K, Waranuch N, Chaiyakunapruk N, Sawangjit R, Ingkaninan K, Dilokthornsakul P: The effects of cannabis, cannabinoids, and their administration routes on pain control efficacy and safety: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2020, 60:225-234.e6. [10.1016/j.japh.2019.07.015](https://doi.org/10.1016/j.japh.2019.07.015)
19. Pagano S, Coniglio M, Valenti C, Federici MI, Lombardo G, Cianetti S, Marinucci L: Biological effects of Cannabidiol on normal human healthy cell populations: Systematic review of the literature. *Biomed Pharmacother.* 2020, 132:110728. [10.1016/j.biopha.2020.110728](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110728)
20. Scuteri D, Rombolà L, Hamamura K, et al.: Is there a rational basis for cannabinoids research and development in ocular pain therapy? A systematic review of preclinical evidence. *Biomed Pharmacother.* 2022, 146:112505. [10.1016/j.biopha.2021.112505](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112505)
21. Diaz PL, Katz TM, Langleben AC, Rabinovitch BS, Lewis EC: Healing of a chronic pressure injury in a patient treated with medical cannabis for pain and sleep improvement: a case report. *Wound Manag Prev.* 2021, 67:42-47. [10.25270/wmp.2021.10.4247](https://doi.org/10.25270/wmp.2021.10.4247)
22. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, et al.: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study of nabiximols oromucosal spray as an adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic uncontrolled pain. *J Pain Symptom Manage.* 2018, 55:179-188.e1. [10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001)
23. Analytical cannabis: CBD vs THC - what are the main difference? . (2018). Accessed: May 10, 2022: <http://www.analyticalcannabis.com/articles/cbd-vs-thc-what-are-the-main-differences-297486>.
24. State medical cannabis laws. (2022). Accessed: May 10, 2022: <http://www.ncsl.org/research/health/state-medical-marijuana-laws.aspx>.
25. Perkins D, Brophy H, McGregor IS, et al.: Medicinal cannabis and driving: the intersection of health and road safety policy. *Int J Drug Policy.* 2021, 97:103307. [10.1016/j.drugpo.2021.103307](https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2021.103307)
26. Fitzcharles MA, Petzke F, Tölle TR, Häuser W: Cannabis-based medicines and medical cannabis in the treatment of nociceptive pain. *Drugs.* 2021, 81:2103-16. [10.1007/s40265-021-01602-1](https://doi.org/10.1007/s40265-021-01602-1)

27. Boehnke KF, Gagnier JJ, Matallana L, Williams DA: Cannabidiol use for fibromyalgia: prevalence of use and perceptions of effectiveness in a large online survey. *J Pain*. 2021, 22:556-66. [10.1016/j.jpain.2020.12.001](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2020.12.001)