



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ANNÉE 2023 N° 83

**Effet du cannabidiol (CBD) sur le sommeil en population générale :
revue systématique de la littérature et méta-analyse**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 10 juillet 2023

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Romain PIETRZYK né le 13/08/1994 à Lille

Xavier SZARZYNSKI né le 17/02/1992 à Lesquin

Sous la direction du Professeure Sylvie Erpeldinger



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

PIETRZYK Romain et SZARZYNSKI Xavier

Effet du cannabidiol (CBD) sur le sommeil en population générale : revue systématique de la littérature et méta-analyse

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur le Professeur Rolland Benjamin

Membres : Madame la Professeure Erpeldinger Sylvie
Madame la Professeure Daligand Liliane
Monsieur le Docteur Masson Benoit

DATE DE SOUTENANCE :

le 10 Juillet 2023

VOTRE EMAIL :

romain.pietrzyk@gmail.com

xavier.szarzynski@gmail.com



Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - CharlesMérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET



Directeur de Polytech Lyon

Emmanuel PERRIN

Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)

Michel MASSENZIO

Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)

Nicolas LEBOISNE

Directeur de l'Observatoire de Lyon

Bruno GUIDERDONI

Directeur de l'Institut National Supérieur
du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)

Pierre CHAREYRON

Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)

Rosaria FERRIGNO

Directrice du Département-composante Informatique

Saida BOUAZAK
BRONDEL

Directeur du Département-composante Mécanique

Marc BUFFAT

Faculté de médecine Lyon-Est Liste des enseignants 2022/2023

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe
Exceptionnelle – Echelon 2

BLAY	JEAN-YVES	Cancérologie - Radiothérapie
BORSON-CHAZOT	FRANCOISE	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques – Gynécologiemédicale.
CHASSARD	DOMINIQUE	Anesthésie-réanimation – Médecine d'urgence
CLARIS	OLIVIER	Pédiatrie
COLIN	CYRILLE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	THIERRY	Psychiatrie d'adulte – Addictologie
DOUEK	CHARLES PHILIPPE	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	CHRISTIAN	Chirurgie viscérale et digestive
FINET	GERARD	Cardiologie
GAUCHERAND	PASCAL	Gynécologie-obstétrique – Gynécologie médicale
HONNORAT	JEROME	Neurologie
LACHAUX	ALAIN	Pédiatrie
LINA	BRUNO	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
MIOSSEC	PIERRE	Immunologie
MORNEX	JEAN-FRANÇOIS	Pneumologie - Addictologie
MOULIN	PHILIPPE	Nutrition
NIGHOGHOSSIAN	NORBERT	Neurologie
OBADIA	JEAN-FRANÇOIS	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
PONCHON	THIERRY	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie
REVEL	DIDIER	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	MICHEL	Cancérologie - Radiothérapie
VANDENESCH	FRANCOIS	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
ZOULIM	FABIEN	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe
Exceptionnelle – Echelon 1

ARGAUD	LAURENT	Réanimation – Médecine intensive
BADET	LIONEL	Urologie
BERTRAND	YVES	Pédiatrie
CHEVALIER	PHILIPPE	Cardiologie
COTTIN	VINCENT	Pneumologie - Addictologie
DELAHAYE	FRANCOIS	Cardiologie
DENIS	PHILIPPE	Ophthalmologie
DI FILIPPO	SYLVIE	Cardiologie
DUMONTET	CHARLES	Hématologie - Transfusion
DURIEU GUEDON	ISABELLE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie
EDERY	CHARLES PATRICK	Génétique
FAUVEL	JEAN-PIERRE	Thérapeutique – Médecine de la douleur - Addictologie
FROMENT	CAROLINE	Physiologie
GUEYFFIER	FRANCOIS	Pharmacologie fondamentale – Pharmacologie clinique – Addictologie.
JULLIEN	DENIS	Dermatologie - Vénérologie
KODJIKIAN	LAURENT	Ophthalmologie
MABRUT	JEAN-YVES	Chirurgie générale
MERTENS	PATRICK	Anatomie
MORELON	EMMANUEL	Néphrologie
RODE	GILLES	Médecine physique et de réadaptation
SCHAEFFER	LAURENT	Biologie cellulaire
SCHOTT PETHELAZ	ANNE-MARIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TRUY	ERIC	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	FRANCIS	Radiologie et imagerie médicale
VUKUSIC	SANDRA	Neurologie

Professeur des universités – Praticiens Hospitaliers
Première classe

ADER	FLORENCE	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
AUBRUN	FREDERIC	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d’urgence
BERTHEZENE	YVES	Radiologie et imagerie médicale
BESSEREAU	JEAN-LOUIS	Biologie cellulaire
BOUSSEL	LOIC	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	GAMZE YESIM	Hématologie - Transfusion
CALENDER	ALAIN	Génétique
CHAPURLAT	ROLAND	Rhumatologie
CHARBOTEL COING- BOYAT	BARBARA	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	MARC	Urologie
COTTON	FRANCOIS	Radiologie et imagerie médicale
DAVID	JEAN-STEPHANE	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d’urgence
DEVOUASSOUX	MOJGAN	Anatomie et cytologie pathologiques
DUBERNARD	GIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
DUBOURG	LAURENCE	Physiologie
DUCLOS	ANTOINE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUMORTIER	JEROME	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
FANTON	LAURENT	Médecine légale
FELLAHI	JEAN-LUC	Anesthésiologie-réanimation – Médecine d’urgence
FERRY	TRISTAN	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
FOURNERET	PIERRE	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	MARC	Neurochirurgie
GUIBAUD	LAURENT	Radiologie et imagerie médicale
HOT	ARNAUD	Médecine interne
HUISSOUD	CYRIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
JACQUIN COURTOIS	SOPHIE	Médecine physique et de réadaptation
JARRAUD	SOPHIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
JAVOUHEY	ETIENNE	Pédiatrie
JUILLARD	LAURENT	Néphrologie
KROLAK-SALMON	PIERRE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie
LEJEUNE	HERVE	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
LEVRERO	MASSIMO	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MERLE	PHILIPPE	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie

MICHEL	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	PIERRE-YVES	Chirurgie infantile
NICOLINO	MARC	Pédiatrie
PERETTI	NOËL	Nutrition
PICOT	STEPHANE	Parasitologie et mycologie
PONCET	GILLES	Chirurgie viscérale et digestive
POULET	EMMANUEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
RAVEROT	GERALD	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques - Gynécologiemédicale
RAY-COQUARD	ISABELLE	Cancérologie - Radiothérapie
RICHARD	JEAN-CHRISTOPHE	Réanimation – Médecine d'urgence
ROBERT	MAUD	Chirurgie viscérale et digestive
ROMAN	SABINE	Physiologie
ROSSETTI	YVES	Physiologie
ROUVIERE	OLIVIER	Radiologie et imagerie médicale
ROY	PASCAL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	MOHAMED	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
THAUNAT	OLIVIER	Néphrologie
VANHEMS	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
WATTEL	ERIC	Hématologie - Transfusion

Professeur des universités – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe

BACCHETTA	JUSTINE	Pédiatrie
BOUVET	LIONEL	Anesthésiologie-réanimation - Médecine péri opératoire
BUTIN	MARINE	Pédiatrie
CHARRIERE	SYBIL	Nutrition
CHENE	GAUTIER	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	SOPHIE	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	CYRILLE	Rhumatologie
COUR	MARTIN	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	SEBASTIEN	Urologie



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

CUCHERAT	MICHEL	Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie Clinique -Addictologie
DI ROCCO	FEDERICO	Neurochirurgie
DUCRAY	FRANCOIS	Neurologie
DURUISSEAUX	MICHAEL	Pneumologie - Addictologie
EKER	OMER	Radiologie et imagerie médicale
GILLET	YVES	Pédiatrie
GLEIZAL	ARNAUD	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	FITSUM	Néphrologie
HARBAOUI	BRAHIM	Cardiologie
HENAINE	ROLAND	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
JANIER	MARC	Biophysique et médecine nucléaire
LEMOINE	SANDRINE	Physiologie
LESCA	GAETAN	Génétique
LOPEZ	JONATHAN	Biochimie et biologie moléculaire
LUKASZEWICZ- NOGRETTE	ANNE-CLAIRE	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
MEWTON	NATHAN	Cardiologie
MEYRONET	DAVID	Anatomie et cytologie pathologiques
MILLON	ANTOINE	Chirurgie vasculaire - Médecine vasculaire
MOHKAM	KAYVAN	Chirurgie viscérale et digestive
MONNEUSE	OLIVIER	Chirurgie viscérale et digestive
NATAF	SERGE	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
PIOCHE	MATHIEU	Gastroentérologie
RHEIMS	SYLVAIN	Neurologie
RIMMELE	THOMAS	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
SAINTIGNY	PIERRE	Cancérologie - Radiothérapie
THIBAUT	HELENE	Cardiologie
VENET	FABIENNE	Immunologie
VOLPE-HAEGELEN	CLAIRE	Neurochirurgie

Professeur des universités

Classe exceptionnelle 1

PERRU	OLIVIER	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
-------	---------	---

Professeur des universités – Médecine Générale Classe exceptionnelle 1

LETRILLIART	LAURENT
-------------	---------

Professeurs associés de Médecine Générale

FARGE	THIERRY
LAINE	XAVIER
PIGACHE	CHRISTOPHE

Professeurs associés d'autres disciplines

GAZARIAN	ARAM	Chirurgie orthopédique
CHVETZOFF	GISELE	Médecine palliative
LOMBARD-BOHAS	CATHERINE	Cancérologie

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers Hors Classe

BENCHAIB	MEHDI	Biologie et médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale
CHALABREYSSE	LARA	Anatomie et cytologie pathologiques
COZON	GREGOIRE	Immunologie
HERVIEU	VALERIE	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP SARDA	MARIE-NATHALIE	Immunologie
MENOTTI	JEAN	Parasitologie et mycologie
PLOTTON	INGRID	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RABILLOUD-FERRAND	MURIEL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
STREICHENBERGER	NATHALIE	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	VERONIQUE	Biochimie et biologie moléculaire
TRISTAN	ANNE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers Hors
Classe – Echelon Exceptionnel

BRINGUIER	PIERRE	Cytologie et histologie
PERSAT	FLORENCE	Parasitologie et mycologie
PIATON	ERIC	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	DOMINIQUE	Biophysique et médecine nucléaire

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers
Première classe

BONTEMPS	LAURENCE	Biophysique et médecine nucléaire
CASALEGNO	JEAN-SEBASTIEN	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
COUTANT	FREDERIC	Immunologie
CURIE	AURORE	Pédiatrie
ESCURET PONCIN	VANESSA	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
HAESEBAERT	JULIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
JACQUESSON	TIMOTHEE	Anatomie
JOSSET	LAURENCE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
VASILJEVIC	ALEXANDRE	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK GUILLEM	VIRGINIE	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers
Seconde classe

BAUDIN	FLORENT	Pédiatrie
BITKER (stagiaire)	LAURENT	Médecine intensive de réanimation
BOUCHIAT SARABI	CORALIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
BOUTY-LECAT	AUORE	Chirurgie infantile
CORTET	MARION	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COUTIER-MARIE	LAURIANNE	Pédiatrie
DOREY	JEAN-MICHEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
DUPONT	DAMIEN	Parasitologie et mycologie
HAESEBAERT	FREDERIC	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
KOENIG	ALICE	Immunologie
LACOIN REYNAUD	QUITTERIE	Médecine interne - Gériatrie - Addictologie
LILOT	MARC	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
NGUYEN CHU	HUU KIM	Pédiatrie
PASQUER	ARNAUD	Chirurgie viscérale et digestive
ROUCHER BOULEZ	FLORENCE	Biochimie et biologie moléculaire
SIMONET	THOMAS	Biologie cellulaire
VILLANI	AXEL	Dermatologie - Vénérologie

Maîtres de conférences

Hors classe

GOFFETTE	JEROME	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
VIGNERON	ARNAUD	Biochimie, biologie

Maîtres de conférences

Classe normale

DALIBERT	LUCIE	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
LASSERRE	EVELYNE	Ethnologie, préhistoire et anthropologie biologique
LECHOPIER	NICOLAS	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
NAZARE	JULIE-ANNE	Physiologie
PANTHU	BAPTISTE	Biologie cellulaire
VINDRIEUX	DAVID	Physiologie

Maîtres de conférences de Médecine Générale

CHANELIERE	MARC
LAMORT-BOUCHE	MARION

Maîtres de conférences associés de Médecine Générale

BREST	ALEXANDRE
DE LA POIX DE FREMINVILLE	HUMBERT
PERROTIN	SOFIA
ZORZI	FREDERIC

Maîtres de conférences associés Autres disciplines

TOURNEBISE	HUBERT	Médecine physique et de réadaptation
------------	--------	--------------------------------------

Professeurs émérites

BEZIAT	JEAN-LUC	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
COCHAT	PIERRE	Pédiatrie
DALIGAND	LILIANE	Médecine légale et Droit de la santé
DROZ	JEAN-PIERRE	Cancérologie - Radiothérapie
ETIENNE	JEROME	Bactériologie-Virologie - Hygiène hospitalière
FLORET	DANIEL	Pédiatrie
GHARIB	CLAUDE	Physiologie
GUERIN	CLAUDE	Médecine intensive de réanimation
GUERIN	JEAN-FRANCOIS	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale
LEHOT	JEAN-JACQUES	Anesthésiologie-réanimation – Médecine d'urgence
LERMUSIAUX	PATRICK	Chirurgie vasculaire
MAUGUIERE	FRANCOIS	Neurologie
MELLIER	GEORGES	Gynécologie - Obstétrique
MICHALLET	MAURICETTE	Hématologie - Transfusion
MOREAU	ALAIN	Médecine générale
NEGRIER	CLAUDE	Hématologie - Transfusion
NEGRIER	MARIE-SYLVIE	Cancérologie - Radiothérapie
PUGEAT	MICHEL	Endocrinologie et maladies métaboliques

RUDIGOZ	RENE-CHARLES	Gynécologie - Obstétrique
SINDOU	MARC	Neurochirurgie
TOURAINÉ	JEAN-LOUIS	Néphrologie
TREPO	CHRISTIAN	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie
TROUILLAS	JACQUELINE	Cytologie et Histologie



Remerciements

Monsieur le Professeur Benjamin Rolland

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Recevez ici toute notre reconnaissance et mon respect.

Madame la Professeure Sylvie Erpeldinger

Chère professeure, nous vous remercions de nous avoir fait confiance et d'avoir rendu ce travail possible. Nous vous remercions pour votre exigence et votre bienveillance durant votre accompagnement dans ce travail. Soyez assurée de notre gratitude.

Madame la Professeur Liliane Daligand

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Recevez ici toute notre reconnaissance et notre respect.

Monsieur le Docteur Benoit Masson

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury.

A nos familles, nos compagnes, nos amis,

Merci pour votre présence et tout l'amour que vous nous portez au quotidien

Table des matières

Glossaire.....	22
I - INTRODUCTION	24
1.1 - Sommeil.....	24
1.2 - Trouble du sommeil	25
1.3 - Insomnie.....	26
1.3.1 - Insomnie : définition	26
1.3.2 - Insomnie : évaluation	26
1.3.3 - Insomnie : traitements actuels.....	27
1.3.4 - Insomnie : intérêt des cannabinoïdes	29
1.4 Cannabidiol.....	29
1.4.1 - Législation.....	29
1.4.2 - Effets indésirables liés au CBD	30
1.4.3 - Consommation en population et allégation thérapeutiques.....	30
1.4.4 - Effet potentiel sur le sommeil	31
2 - OBJECTIF.....	33
2.1 - Question de recherche :	33
2.2 - PICO	33
II - MATERIEL ET METHODE	34
1 - Critères de sélection.....	34
2 - Base de données et équation de recherche.....	34
2.1 - Pubmed	35
2.2 - Cochrane library	36
2.3 - Embase	36
3 - Sélection des études	37
4 - Extraction des données	37
5 - Evaluation des études	38
6 - Analyse statistique	38
III - RESULTATS.....	39
1 - Diagramme de flux	39
2 - Synthèse des études incluses.....	39
3 - Evaluation des risques des biais	44
4 - Méta-analyse.....	46
4.1 - Qualité du sommeil	46
4.2 - Quantité du sommeil.....	46

4.3 - Analyse de sous-groupe	47
4.4 - Biais de publication	48
IV - DISCUSSION.....	49
1 - Implication en pratique clinique quotidienne.....	49
1.1 - Effets indésirables liés au CBD	49
1.2 - Effets du CBD sur le sommeil	50
2 - Comparaison avec les autres synthèses de la littérature sur le sujet	50
3 - Forces et faiblesses de notre étude	51
3.1 - Forces	51
3.2 - Faiblesse	51
3.3 - Implication pour la recherche	52
V – CONCLUSION	53
VI - ANNEXE	54
Annexe 1 Une classification (ICSD-2) insomnie selon la HAS (4).....	54
Annexe 2 : Agenda du sommeil.....	55
Annexe 3 : Evaluation du sommeil	55
Echelle visuelle analogique.....	56
Echelle numérique de perturbation du sommeil (EVS ou NRS)	57
Echelle catégorielle de type Likert (-5 "très faible" à +5 "très bon")	57
Questionnaire adapté de Bloomfield	57
PSQI	58
Annexe 4 : Démarche diagnostique dans l'insomnie chez le médecin généraliste selon la HAS (4) .	65
Annexe 5 : point complémentaire sur la mélatonine.....	67
Annexe 6 : grille PRSIMA	68
Annexe 7 : Précisions concernant l'équation de recherche	70
Annexe 8 : grille AMSTAR (Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews).....	71
Annexe 10 : Point complémentaire concernant le Cannabis	87
Botanique et taxonomie.....	87
Usage et réglementation en France	87
Composition chimique.....	90
Pharmacologie.....	92
Voie d'administration	93
Pharmacocinétique :.....	95
Pharmacodynamie.....	96
Prescription :	97
Interactions médicamenteuses	98

Contre-indications et précautions d'emploi.....	100
Effets secondaires	101
Cannabis et allergies.....	101
CBD et niveau de preuve	102
CDB et conduite.....	102
Produits disponibles en vente libre.....	103
Aspect économique.....	103
CBD et sommeil	103
VII - Bibliographie.	105

Glossaire

- Système endocannabinoïde : système de signalisation lipidique neuro-endocrinien composé des récepteurs aux cannabinoïdes (CB1, CB2), leurs ligands dit endocannabinoïdes (le plus connu est l'arachidonoyl-éthanolamide (AEA), appelé aussi anandamide) et leurs systèmes de synthèse, transport et dégradation.
- Cannabinoïdes : composés chimiques produits de façon endogène par le corps humain (endocannabinoïdes) et aussi présents dans la plante de cannabis (phytocannabinoïdes).
- Phytocannabinoïdes : La fleur de cannabis est composée de plus de 100 différents types de cannabinoïdes dit phyto-cannabinoïdes, les composants actifs du cannabis ainsi que d'autres composants comme les terpènes (odeur et arôme du cannabis) pour le moment assez peu étudiés. Les cannabinoïdes présents dans la plante de cannabis interagissent avec le système endocannabinoïde pour produire divers effets thérapeutiques. Les plus étudiés sont le tétrahydrocannabinol et le cannabidiol.
- Delta-9-Tétrahydrocannabinol (D9-THC) : C'est le composant le plus étudié du cannabis. Il serait essentiellement lié à l'activité psychotrope tel que l'euphorie ou l'altération de la perception. Il a une affinité forte pour les récepteurs CB1 et CB2 et donc agit comme agoniste de ces récepteurs.
- Cannabidiol (CBD) : C'est le deuxième cannabinoïde le plus important dans le cannabis. Il ne présente pas les effets psycho-actifs du THC. Il a une affinité faible pour les récepteurs CB1 et CB2 et agit donc comme antagoniste de ces récepteurs. Une note plus détaillée sur son profil pharmacologique, ses effets secondaires et contre-indications est disponible en **annexe 10**.
- Cannabis : désigne la plante Cannabis Sativa L. au sens large. Comprend toutes les variétés de chanvre (« industriel » et « indien »).

- Cannabis médical (ou cannabis thérapeutique) : désigne le cannabis utilisé à des fins thérapeutiques qui répond aux normes pharmaceutiques. En France, son expérimentation de l'usage est très récente et reste encore limitée. Voir **annexe 10** pour plus de détails. Par extension, cela désigne aussi dans la littérature les phyto-cannabinoïdes isolés qui pour certains ont le statut de médicaments :
- Le Sativex® (THC + CBD), aussi appelé Nabiximol, a une indication dans le cadre de la spasticité due à une sclérose en plaques chez des patients adultes résistants aux autres traitements antispastique et qui présentent une amélioration cliniquement significative pendant un traitement initial (SMR faible, ASMR V : absence).
- L'Epidyolex®(CBD) à une indication dans le cadre de convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet, après échec des traitements antérieurs et en association à au moins un traitement. (SMR important, ASMR IV mineur).
- Le Marinol® (Dronabinol= THC synthétique) a une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France des douleurs neuropathiques centrales et périphériques résistantes aux traitements de première intention.
- Césamet® (Nabilone= THC synthétique) : commercialisé au Royaume-Uni, au Canada et en Espagne où il est prescrit pour le soulagement de douleurs chroniques.

I - INTRODUCTION

1.1- Sommeil

Le sommeil est un processus physiologique essentiel pour l'organisme, impliquant différentes phases caractérisées par des modifications de l'activité cérébrale, musculaire et respiratoire. D'après le modèle de Borbely (1), deux processus complémentaires cohabitent pour la régulation du sommeil :

- Le processus homéostatique, « la pression de sommeil », proportionnelle à la durée de la période d'éveil, avec l'accumulation au cours de la journée de déchets cérébraux pro-hypnotiques (l'adénosine par exemple).
- Le processus circadien, « la pression d'éveil », qui module le niveau de vigilance est directement en rapport avec la température du cerveau.

Ces processus sont influencés par différents facteurs comme la lumière, l'activité physique, l'alimentation ou encore la température. De plus, le sommeil peut être modifié par des stimulants notamment les bases xanthiques qui sont éveillantes (caféine dans le café, théobromine dans le thé, le chocolat ou le cola) ou même des médicaments hypnotiques comme discuté ci-dessous.

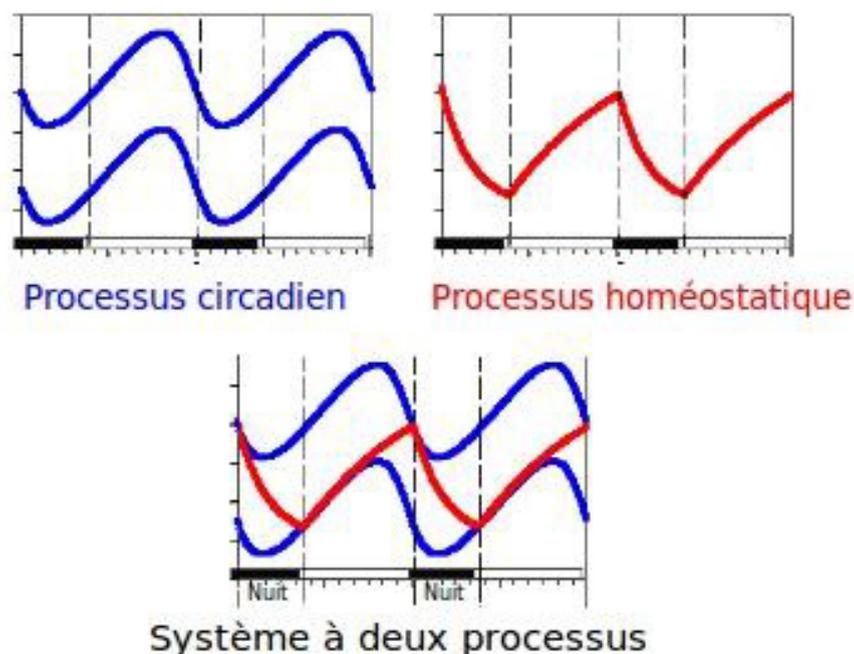


Figure 1 modèle veille-sommeil

Grâce à la physiologie et à l'apport de l'électroencéphalogramme (EEG), le sommeil a pu être découpé de deux grandes phases : le sommeil lent ainsi que le sommeil paradoxal.

Le sommeil lent est défini par une fréquence plus lente de l'activité EEG. Il serait important pour les fonctions physiologiques telles que la restauration de l'énergie basale, la régulation hormonale, l'immunité et l'élimination de certains métabolites cérébraux. (2)

Le sommeil lent est divisé en plusieurs stades : le sommeil léger (stade N1), le sommeil lent (stade N2), le sommeil profond (stade N3). Le sommeil lent représente 75% du sommeil.

Le sommeil paradoxal (phase R) est défini avec une amplitude diminuée et une fréquence plus importante des ondes corticales à l'électroencéphalogramme (EEG). Il est caractérisé par ses mouvements oculaires rapides (Rapid Eye Movement REM sleep) et représente jusque 25% d'une nuit de sommeil. Il serait associé à l'apprentissage et à la consolidation des souvenirs. (2)

Les différentes phases du sommeil se succèdent en cycles d'environ 90 minutes, en fonction des individus et de l'âge. Une nuit est composée de 3 à 5 cycles en moyenne.

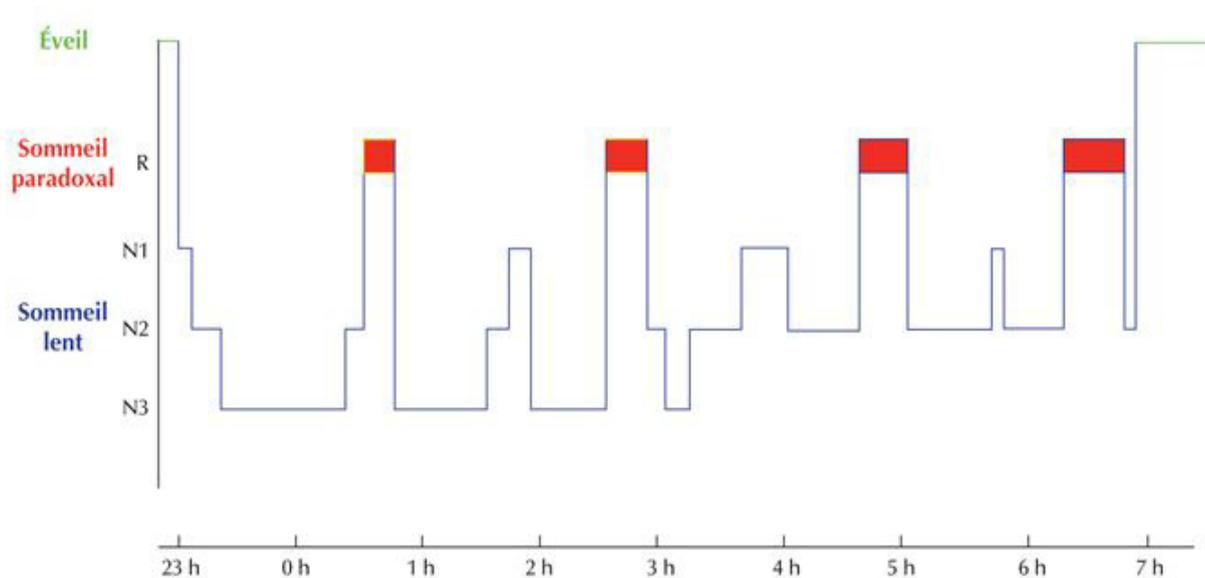


Figure 2 Hypnogramme de l'architecture d'une nuit de sommeil chez un sujet sain (3)

1.2 - Trouble du sommeil

Les troubles du sommeil sont des altérations de la qualité, de la quantité et/ou de la régularité du sommeil, qui peuvent être associés à des conséquences négatives pour la santé et la qualité de vie

des individus. Différents critères diagnostiques peuvent être choisis : insatisfaction liée au sommeil, symptômes d'insomnie ou troubles en référence à une classification reconnue.

Une classification simple les divise :

- Les troubles du sommeil dits « organiques » (syndrome des jambes sans repos, mouvements périodiques des membres, syndrome d'apnées du sommeil, obstructives ou centrales) ;
- Les parasomnies (terreurs nocturnes, cauchemars, somnambulisme) ;
- Les insomnies circadiennes (avance ou retard de phase, décalages horaires, irrégularité des cycles veille-sommeil).

Nous aborderons essentiellement l'insomnie dans ce travail.

L'insomnie est un motif fréquent de consultation en médecine générale : une personne sur 5 (19,0%) présente des symptômes d'insomnie chronique d'après les données de veille sanitaire 2008. (4) Cependant, celle-ci peut être difficile à repérer car d'après la HAS « *environ 25 % seulement de ceux qui présentent un ou plusieurs symptômes d'insomnie expriment une plainte concernant leur sommeil* ».

1.3 - Insomnie

1.3.1 - Insomnie : définition

L'insomnie est caractérisée par une difficulté à s'endormir ou à maintenir le sommeil, une perception de sommeil de mauvaise qualité, et avec un retentissement diurne négatif tel que la fatigue, la perte de concentration, les troubles de la mémoire, la morosité ou l'irritabilité, ainsi que des erreurs dans les tâches quotidiennes. L'évaluation clinique doit prendre en compte l'ensemble du cycle veille-sommeil. L'insomnie repose sur la plainte ou la description du patient.

Une classification (ICSD-2) est reprise en **annexe 1**. A noter, la classification DSM-5 a supprimé la distinction entre insomnie primaire et secondaire. Ceci reflète une meilleure compréhension du lien bidirectionnel entre l'insomnie et ses comorbidités médicales et psychiatriques. L'insomnie est aussi un facteur de risque de diabète, d'asthme et de pathologies gastro-oesophagiennes. (5)

1.3.2 - Insomnie : évaluation

Le caractère subjectif des symptômes de l'insomnie demande une analyse diagnostique attentive. L'agenda du sommeil est un outil utile afin d'objectiver la durée du sommeil ainsi que la sensation de fatigue dans la journée. Un exemple type de celui-ci est disponible en **annexe 2**.

Dans le cadre de cette thèse, la question essentielle est l'évaluation de notre critère de jugement, c'est à dire l'évaluation du sommeil. Dans la littérature, le sommeil est évalué via des questionnaires remplis par les patients et par la polysomnographie. Chacune des méthodes et questionnaires sont développés en détail en **annexe 3**.

Ces méthodes sont intéressantes dans le cadre de protocoles de recherche afin d'obtenir des réponses standardisées mais ne sont pas adaptées à la pratique clinique dans l'insomnie.

Par exemple, la polysomnographie n'est pas d'utilisation commune pour le diagnostic d'insomnie en ambulatoire (chère, accessibilité limitée). C'est pour cela que l'OMS ne conseille pas sa réalisation en 1ère intention pour une plainte d'insomnie. (6) Sa réalisation doit être individualisée, notamment si suspicion de troubles associés à l'insomnie (des troubles du sommeil liés à la respiration), des mouvements périodiques des membres, une somnolence diurne. Elle peut être utile en seconde intention si le diagnostic clinique est incertain ou alors si le traitement bien conduit s'avère inefficace. Un tableau décisionnel de la démarche diagnostic du médecin généraliste est disponible en **annexe 4**.

1.3.3 - Insomnie : traitements actuels

La prise en charge de l'insomnie en médecine générale consiste à repérer et limiter les facteurs de mauvais sommeil. Celle-ci permet de recueillir les habitudes du patient et de les comparer par rapport aux recommandations actuelles de la HAS sur le sommeil. (6)

Le premier axe de travail est de réduire le temps passé au lit :

- Réserver la chambre et le lit à une activité de sommeil ou activité sexuelle : éviter de regarder la télévision, travailler ou manger au lit
- Se coucher uniquement quand on a sommeil
- Se lever et faire autre chose si absence d'endormissement au bout de 15-20 mn ou long réveils nocturnes (activité calme sans écran, lumière tamisée, pas d'activités utiles)
- Se lever définitivement le matin quand on sent que l'on est réveillé

Le deuxième axe consiste à contrôler la durée et les horaires du sommeil :

- Maintenir des horaires de lever régulier même le week-end.
- Sieste autorisée uniquement si rafraîchissante, < 30 mn et avant 15h.

Le troisième axe consiste à améliorer l'hygiène de vie :

- Favoriser les activités relaxantes avant le coucher (musique, lecture)
- Éviter sport ou activités trop stimulantes dans les 3 heures avant le coucher.
- Eviction ou diminution du tabac, et de l'alcool

La prise en charge initiale peut être non médicamenteuse : la thérapie cognitive comportementale (TCC). La technique « contrôle du stimulus » est la technique de thérapie comportementale la plus répandue visant à renforcer un conditionnement associant la chambre à coucher et le sommeil en synchronisant le cycle veille-sommeil. Ces techniques sont cependant décrites *comme « aujourd'hui peu développées en France, donc peu accessibles, et ne constituent dans ce contexte qu'une alternative assez théorique »* d'après le rapport de la HAS. (6)

Ensuite, si un traitement pharmacologique est nécessaire, celui-ci peut être de la phytothérapie. Le premier choix peut se porter sur des extraits de valériane qui aurait un effet sur le sommeil, sans haut niveau de preuve démontré (7). A noter, la mélisse, l'oranger, le tilleul et la verveine sont traditionnellement utilisés pour aider à l'endormissement sans efficacité démontrée et n'auraient pas d'effets indésirables connus. Ils permettent de créer un rituel d'endormissement propice à la détente. (8)

Il convient de ne pas banaliser la prescription d'hypnotiques, même lorsque cela est justifié, car bien qu'ils puissent faciliter le sommeil, ils ne constituent pas une solution complète pour traiter l'insomnie. Quel que soit le choix de l'hypnotique, il est crucial de viser la dose efficace la plus faible, adaptée à chaque individu, et de limiter clairement sa durée de prescription, y compris la période de diminution progressive de la dose. Le patient doit être pleinement informé des modalités du traitement, des effets indésirables potentiels et des précautions à prendre.

Les plus communément choisis sont les antihistaminiques, notamment la doxylamine (Donormyl®), qui a une demi-vie de 10h. L'hydroxyzine (Atarax®) est de manière plus délicate car possède une demi-vie plus longue (13 à 20 heures chez l'adulte, et de 29 heures chez le sujet âgé selon sa fiche médicament). Ces thérapeutiques exposent à des somnolences résiduelles, donc à des risques de chute (9) ainsi qu'à des effets atropiniques (à proscrire si angle irido-cornéen étroit, à éviter si hypertrophie bénigne de prostate).

D'autres options sont possibles, notamment la mélatonine qui a l'AMM dans l'Union européenne, sous forme de comprimés à libération prolongée dosés à 2 mg dans l'insomnie à partir de l'âge de 55 ans. La discussion de ses actions chronobiotiques et soporifiques et ses indications sont disponibles en **annexe 5**.

Quant aux benzodiazépines, celles-ci présentent de nombreux effets secondaires : somnolence, baisse de la capacité à la conduite de véhicules, troubles de la concentration ; troubles de la mémoire ; troubles cognitifs persistant à l'arrêt de la benzodiazépine ; confusions ; chutes, surtout chez les personnes âgées (10). Un usage prolongé de benzodiazépine expose à des dépendances et à des syndromes de sevrage en cas d'arrêt brusque : insomnies, anxiétés, tremblements, perceptions anormales, confusions, convulsions.

Les médicaments « apparentés en Z » tel que le Zolpidem® ou le Zopiclone® exposent aussi à des effets résiduels plus importants le lendemain de la prise. Des centaines d'accidents de la route liés au Zolpidem ont été notifiés selon la Food and Drug Administration aux Etats-Unis. Ces traitements peuvent être adaptés pour passer le cap d'une insomnie transitoire mais présentent des risques de sédation, de dépendance et d'abus en utilisation chronique.

Il est donc intéressant de se pencher sur d'autres possibilités thérapeutiques ayant le moins d'effets secondaires possibles.

1.3.4 - Insomnie : intérêt des cannabinoïdes

Une des pistes explorées par la recherche est le système endocannabinoïde. Celui-ci est exprimé dans le système nerveux central et périphérique humain. Il comprend les endocannabinoïdes (les neurotransmetteurs endogènes) et leurs récepteurs cannabinoïdes (principalement CB1 et CB2). Un des endocannabinoïdes, le N-arachidonoyléthanolamide (ou andamine) présente un rythme circadien de sécrétion chez l'homme sain (notamment en concentration 3 fois plus importante au réveil) et il est dérégulé dans les troubles du sommeil. (11) D'après ces chercheurs, les endocannabinoïdes pourraient promouvoir le sommeil paradoxal et non paradoxal.

La fleur de cannabis est composée de plus de 100 différents types de cannabinoïdes dit phyto-cannabinoïdes, les composants actifs du cannabis. Les deux composés majoritairement présents et les plus étudiés sont le delta-9 tetrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD).

1.4 Cannabidiol

1.4.1 - Législation

À l'heure actuelle, un seul médicament contenant du cannabidiol purifié est autorisé en France : l'Epidyolex®, qui a l'AMM dans l'épilepsie pharmacorésistance. Il relève de la réglementation des substances vénéneuses.

Le cannabidiol vendu comme complément alimentaire, disponible en vente libre est autorisé en France depuis 2021. Au niveau législatif, le gouvernement a encadré la production et la distribution du chanvre industriel (dont est issu le cannabidiol) par l'arrêté du 30 décembre 2021 et définit le taux limite de THC à 0,3 %. Il autorise la vente de produits transformés issus du chanvre ainsi que l'exploitation des sommités florales (fleurs et feuilles) mais en interdit la vente au grand public. Le conseil d'état invalide cette décision et autorise aussi la vente de ses fleurs en se basant sur un avis de l'OMS qui conclut que le CBD « ne montre pas d'effet indicatif d'abus ou dépendance potentielle, a un bon profil tolérance et sécurité et pas de preuve que l'usage récréatif du CBD cause des problèmes de santé publique ». (12) Une synthèse de la littérature sur son profil d'effet secondaire va aussi dans ce sens. (13)

1.4.2 - Effets indésirables liés au CBD

En 2020 Chesney et al (13) ont réalisé une méta-analyse reprenant les essais cliniques randomisés en double aveugle avec une utilisation du CBD supérieure à une semaine. Les associations avec des tests anormaux de la fonction hépatique, la somnolence, la sédation et la pneumonie étaient limitées aux études sur l'épilepsie infantile, où le CBD pouvait avoir interagi avec d'autres médicaments tels que le clobazam et/ou le valproate de sodium. Après exclusion des études sur l'épilepsie infantile, le seul effet indésirable associé au traitement au CBD était la diarrhée. Les données disponibles issues des essais cliniques suggèrent que le CBD est bien toléré et a relativement peu d'effets indésirables graves, cependant les interactions avec d'autres médicaments doivent être surveillées attentivement.

1.4.3 - Consommation en population et allégation thérapeutiques

Selon un sondage français de décembre 2021, 69.2% des français avaient entendu parler du CBD et 10% des Français en consommeraient (14). Les galéniques sont diverses : fleurs, résine, huile, capsule, e-liquide, cosmétique, tisane, chewing-gum, crème topique. Dans une étude française (15), les voies les plus utilisées sont les fleurs riches en cannabidiol fumées (61%) et les huiles de cannabidiol sublinguales (10%).

Son adoption est grandissante (16) notamment en lien avec de nombreuses allégations thérapeutiques faites par les industriels. Les autorités sanitaires françaises ont rappelé dans un arrêté du 30 décembre 2021 que « *Les produits contenant du CBD ne peuvent, sous peine de sanctions pénales, revendiquer des allégations thérapeutiques, à moins qu'ils n'aient été autorisés comme médicament.* »

Dans une revue systématique de la littérature complétée d'une méta-analyse, Bilbao et al. (17) ont étudié les cannabinoïdes dans leurs principales indications médicales. Concernant le CBD, l'épilepsie est la seule indication dans laquelle le CBD a fait preuve de son efficacité avec un haut niveau de preuve. L'Epidyolex® est le seul médicament à base de CBD ayant bénéficié d'une évaluation rigoureuse au cours d'essais cliniques randomisés. Il est d'ailleurs le seul médicament dérivé du cannabis disponible et remboursé en France.

Du point de vue du consommateur, une étude française (14) a montré que la raison de prise principale du CBD par les participants était le bien-être. Les effets recherchés étaient une diminution du stress (63%), suivi par une amélioration du sommeil (60%), une diminution de l'anxiété/dépression (43%), une réduction de la douleur ou de l'inflammation (41%), une plus grande concentration (16%) et une diminution des céphalées (16%). (15)

Cette croyance sur l'amélioration du sommeil grâce au cannabidiol semble bien ancrée en France. Mais sur quels fondements repose-t-elle ?

1.4.4 - Effet potentiel sur le sommeil

Le rôle du CBD dans le système nerveux central est toujours débattu. Celui-ci aurait plutôt une faible affinité pour les récepteurs cannabinoïdes et agirait plutôt comme un antagoniste. Des travaux sur les animaux ont montré qu'il présenterait des potentiels effets intéressants sur le sommeil.

Selon une étude princeps de 1977 dans le modèle murin (rat Wistar), l'injection en péritonéal en aigu de CBD est décrit comme agissant comme un agent hypnotique. Une dose de 20mg/kg de CBD avait un effet promoteur de l'induction du sommeil et la dose de 40mg/kg avait un effet sur le maintien du sommeil avec une augmentation du temps de sommeil due à une augmentation du sommeil lent. Le sommeil paradoxal ne semblait pas être modifié (18). Dans une étude plus récente réalisée chez le rat, l'administration systémique de CBD apparaît comme augmentant le temps total de sommeil à des doses de CBD allant de 10mg/kg à 40mg/kg. (19)

Chez l'humain, un récent sondage de l'effet perçu du cannabidiol sur le sommeil chez les consommateurs de CBD retrouve une nette tendance à mieux dormir.(20)

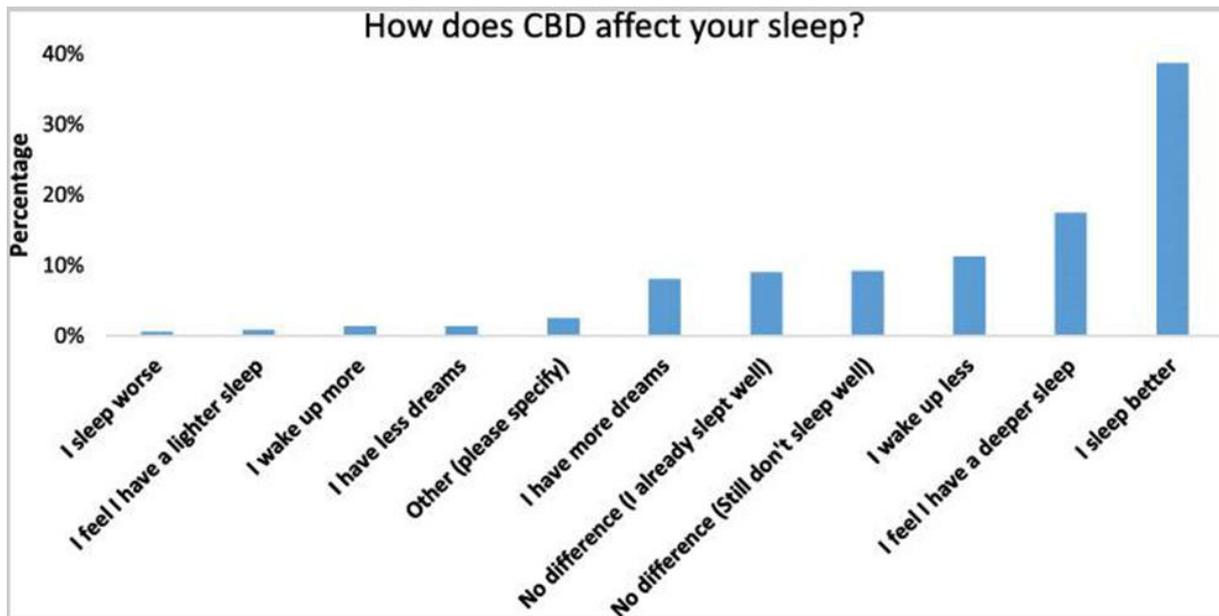


Figure 3 Effets perçus du cannabidiol sur le sommeil parmi les adultes (n=522) tiré de Molkte (20)

C'est principalement sur ce type d'études observationnelles que se basent les allégations thérapeutiques des industries commercialisant le CBD. On note une réelle déconnection entre les études de bonne qualité et les allégations thérapeutiques du CBD. Or, avec son adoption grandissante, de plus en plus de patients en consomment.

Un professionnel de santé doit pouvoir donner une information claire et basée sur des preuves scientifiques. Le but de ce travail est de réaliser la synthèse des études de bonne qualité méthodologique (essais randomisés contrôlés) n'utilisant que du CBD pour juger de son effet dans le sommeil.

2 - OBJECTIF

2.1 - Question de recherche :

Quel est l'effet du CBD sur le sommeil en population générale ?

2.2 - PICO

- Population : population générale (adulte > 18ans)
- Intervention : Utilisation de Cannabidiol avec un taux de THC < 0.3% (conformément à la législation européenne) quel que soit son mode d'administration (inhalée, ingérée, topique) ou sa galénique (fleurs, résine, huile, cristaux, E- liquide, Produit comestible, ou solution buvable (Epidiolex))
- Comparatif : Placebo ou traitement standard dans la prise en charge des troubles du sommeil
- Critère d'évaluation : Evaluation du sommeil comme critère de jugement principal ou secondaire mesuré par questionnaire ou par polysomnographie.

II - MATERIEL ET METHODE

Cette synthèse de la littérature a été réalisée par deux chercheurs indépendants, selon une grille de lecture méthodologique adaptée aux soins premiers en s'appuyant sur les recommandations PRISMA (annexe 6).

1 - Critères de sélection

Nos critères d'inclusion étaient les suivants :

- Population humaine adulte
- Intervention : Utilisation de cannabidiol quel que soit son mode d'administration (inhalée, ingérée...) ou sa galénique (fleurs, résine, huile, cristaux, E- liquide, Produit comestible, ou solution buvable (Epidiolex®).
- Evaluation du sommeil comme critère de jugement principal ou secondaire (questionnaire ou polysomnographie).
- Type d'articles : essais contrôlés randomisés (protocoles ou articles publiés) référencés dans les 3 bases de données choisies : Pubmed, Embase, Cochrane ainsi que tous les articles auxquels ils font référence.
- Date de publication : 1949-décembre 2022.

Nos critères de non inclusion étaient les suivants :

- Enfants < 18 ans
- Utilisation de cannabis à haut taux de THC > 0.3 % ou cannabinoïdes synthétiques à haut taux de THC > 0.3 % tels le nabiximol, dronabinol, tetrabinex, nabidiolex
- Tout autre type d'articles que des essais contrôlés randomisés

2 - Base de données et équation de recherche

Les bases de données interrogées étaient :

- PUBMED: moteur de recherche de MEDLINE
- COCHRANE LIBRARY
- EMBASE

Une stratégie utilisée pour récupérer la littérature grise a été l'inclusion de protocoles grâce à la Cochrane library. Dans notre phase de sélection, nous avons aussi recherché les résultats des protocoles encore non publiés sous forme d'articles.

Notre **équation de recherche globale** :

cannabidiol **OR** CBD

AND

sleep OR insomnia OR Sleep Initiation and Maintenance Disorders OR Sleep Wake Disorders OR Sleep
Quality

AND

double blind procedure **OR** clinical trial **OR** randomized controlled trial **OR** systematic review

OR meta analysis

La transcription de l'équation de recherche globale en équation opérationnelle adaptée à chaque moteur de recherche a été faite avec l'aide d'un bibliothécaire expert de l'Université Lyon 1. Celle-ci nécessite une première étape de passage du langage naturel au langage opérationnel adapté à chaque moteur de recherche (MeSH word ou Emtree). Leur association avec les opérateurs booléens permet de les transcrire en équation de recherche adaptée à chaque base de données. Des précisions sur notre équation de recherche sont disponibles **en annexe 7.**

Mise en forme de l'équation dans les différentes bases de données :

2.1 - Pubmed

((cannabidiol[MeSH Terms]) OR (epidyolex[Title/Abstract]) OR (cannabidiol[Title/Abstract])) OR
(CBD[Title/Abstract])) AND (((((((((sleep[MeSH Terms]) OR (Sleep Wake Disorders[MeSH Terms])) OR
(sleep initiation and maintenance disorders[MeSH Terms])) OR (Sleep Quality[MeSH Terms])) OR
(sleep*[Title/Abstract])) OR (insomnia*[Title/Abstract]))

2.2 - Cochrane library

#1	cannabidiol	1028
#2	CBD	1416
#3	epidyolex	21
#4	#1 OR #2 OR #3	1657
#5	sleep	48193
#6	insomnia	13588
#7	sleep quality	19901
#8	sleep wake disorders	2988
#9	Sleep Initiation and Maintenance Disorders	3013
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	54644

2.3 - Embase

#1,"cannabidiol'/exp OR cannabidiol",9043
#2,"cbd'",17765
#3,"epidiolex'",399
#4,"sleep'",424845
#5,"sleep disorder'",89921
#6,"insomnia'",91306
#7,"#1 OR #2 OR #3",22246
#8,"#4 OR #5 OR #6 ",477020
#9,"#7 AND #8",971
#10,"#9 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'evidence based medicine'/de OR 'meta-analysis'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'systematic review'/de)", 206

3 - Sélection des études

Les deux chercheurs, auteurs de cette thèse, ont sélectionné les articles selon des critères d'inclusion en deux étapes indépendantes :

- La première étape : sélection des articles sur la base de leurs titres et de leurs résumés.
- La deuxième étape : la lecture intégrale des articles sélectionnés.

À la fin de chaque étape, les chercheurs ont comparé leurs données et ont résolu les désaccords par consensus.

Une étude ne fournissait pas les données de l'évaluation du sommeil, ne permettant pas d'établir une évaluation des biais de l'évaluation du sommeil. Nous avons contacté les auteurs afin de récupérer les données, malheureusement nous n'avons pas eu de réponse de leur part.

Ce processus est détaillé dans la **figure 4** à travers le diagramme de flux basé sur les recommandations PRISMA.

4 - Extraction des données

Une grille de lecture, construite a priori, a permis le classement en différentes catégories de ces données ainsi extraites :

- Auteur (année)
- Type d'étude et son objectif
- Population (caractéristiques et nombre de patients randomisés)
- Intervention (type de CBD, voie d'absorption, dose, durée)
- Critère de jugement pour le sommeil
- Résultats concernant le sommeil
- Effets indésirables rapportés

Ces données ont été extraites indépendamment par les deux auteurs, puis mises en commun dans un second temps. Elles sont synthétisées sous forme de tableau dans la **figure 5**.

5 - Evaluation des études

Cette évaluation a été faite en aveugle par les deux chercheurs qui ont mené la recherche bibliographique après lecture du guide Cochrane. L'évaluation des risques des biais a été réalisée par le Risk of biais 2 (ROB2), outil d'évaluation de la Cochrane qui étudie les cinq sources de biais potentiels comme précisé dans la **figure 6 et 7**. Une grille spécifique a été adoptée pour les études en groupes parallèles, et les études en cross-over. Les études expérimentales en cas unique furent également évaluées par le Rob-INT (Risk of Bias in N-of-1 Trial scale). L'attribution des biais et leur proportion respective dans la méta-analyse est illustrée dans la **figure 7**

6 - Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée par le logiciel The Comprehensive Meta-Analysis version 3 (Biostat Inc®. USA). Les tests Q de Cochran et I^2 de Higgins ont été appliqués pour évaluer l'hétérogénéité entre les articles, avec une valeur $p < 0,05$ indiquant l'existence d'une hétérogénéité significative ($I^2 < 25\%$ = hétérogénéité faible ; I^2 compris entre 25% et 50% = hétérogénéité modérée ; $I^2 > 50\%$ = hétérogénéité importante).

En utilisant la méthode de Mantel-Haenszel, la différence moyenne standardisée (SMD) avec un intervalle de confiance (CI) de 95% ont été calculés pour évaluer la qualité et la quantité du sommeil entre le cannabis et le placebo.

SMD > 0 montre que le CBD présentait une amélioration plus élevée de la qualité et la quantité du sommeil par rapport au traitement placebo. SMD < 0 montre que le traitement placebo présentait une amélioration plus élevée de la qualité et la quantité du sommeil par rapport au CBD. Si $p < 0,05$, le résultat est considéré comme statistiquement significatif. Le biais de publication a été évalué par un funnel-plot et le test de Egger. (**Figure 10**)

III - RESULTATS

1 - Diagramme de flux

Notre stratégie de recherche a identifié un total de 803 articles, représentés dans le diagramme de flux Prisma (**Figure 4**). 648 articles ont été sélectionnés et 71 articles évalués par lecture intégrale. Au total 12 articles ont été inclus dans cette revue, et 8 ont pu être analysés dans la méta-analyse.

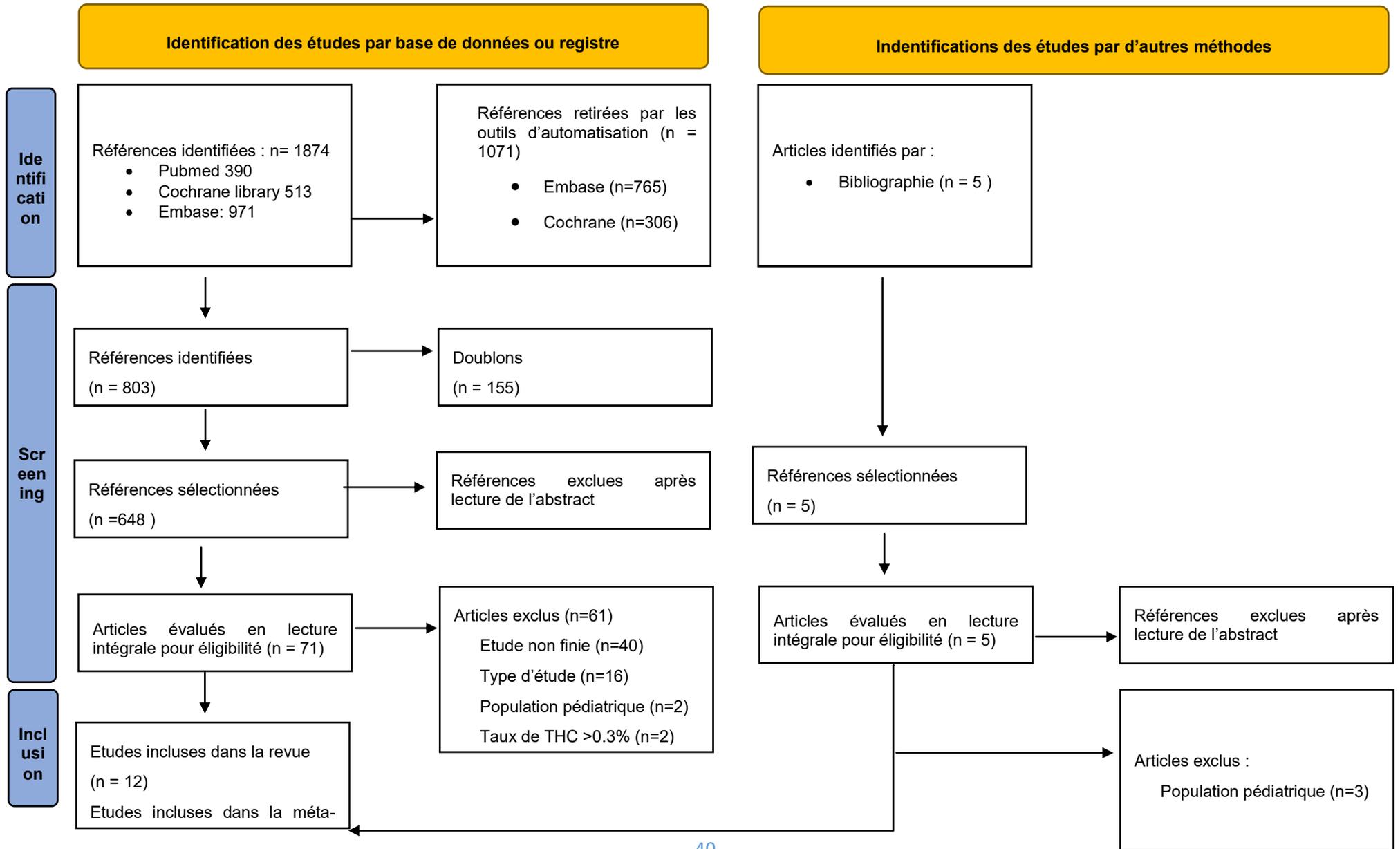
2 - Synthèse des études incluses

La synthèse des études incluses est résumée dans un tableau récapitulatif (**Figure 5**) ainsi que dans un tableau individuel détaillé. (**annexe 9**)

Toutes les études étaient des essais contrôlés randomisés, 8 en groupe parallèle, 4 en cross-over dont 3 étaient des études expérimentales en cas unique ('N of 1 trial'). Les dosages de CBD utilisés variaient de 2.5mg/jour à 6000mg/jour. Parmi ces 12 études, 6 études utilisaient des capsules de cannabidiol, 3 études du cannabidiol sous la forme d'une solution orale, 2 études sous forme d'un spray sublingual, 1 étude sous la forme topique (absorption cutanée).

Deux études évaluaient le sommeil au moyen de la polysomnographie. Les autres études évaluaient le sommeil via des questionnaires : 3 études utilisaient le PSQI, 2 les VAS, 1 étude l'échelle de Likert et 1 étude le NRS.

Sur les 12 études sélectionnées, seules trois avaient pour objectif principal l'évaluation du sommeil (Carlini (21) , De almeida,(22) Linares et al. (23)). Parmi les 12 études, 4 études ont été réalisées au Brésil, 4 au Royaume-Uni, 1 au Danemark, 1 en Australie, 2 aux Etats-Unis.



ETUDE	PATIENT	INTERVENTION	DUREE	OUTCOME	RESULTATS
Haffar et al. 2022 (24)	Patients avec gonarthrose primitive bénéficiant d'une prothèse totale de genou	CBD topique (120mg/ounce) VS placebo ou huiles essentiels	14 jours	Echelle d'évaluation numérique	Pas de différence significative
De Meneses Gaya et al. 2021 (25)	Hommes dépendants au crack/cocaïne	CBD gélule 300mg/j VS placebo	10 jours	Echelle visuelle analogique	Pas de différence significative
Linares et al. 2018 (23)	Volontaires sains	CBD gélule 300mg/jour VS placebo	2 sessions à deux semaines d'intervalle	Polysomnographie	Pas de différence significative
Lopez et al. 2020 (26)	Volontaires sains en surpoids	Huile CBD 15mg VS placebo	6 semaines	Echelle visuelle analogique	Amélioration qualité et quantité du sommeil dans le groupe CBD et discrètement significative dans le groupe placebo

Freeman et al. 2020 (27)	Patients dépendants au cannabis	CBD 200mg/j, 400mg/j, 800mg/j VS placebo	4 semaines	PSQI	Diminution du PSQI (sommeil moins bon) dans le groupe CBD 400mg
Sahinovic et al. 2022 (28)	Homme sportifs sains	Huile CBD 300mg/j VS placebo	2 sessions à deux semaines d'intervalle	Echelle de Likert	Pas de différence significative
De Almeida 2021 (22)	Patients parkinsoniens souffrant de trouble comportemental en sommeil paradoxal (REM sleep disorder)	Capsule CBD 75mg/j puis 150 mg/j puis 300mg/j VS placebo	12 semaines	PSQI + polysomnographie	Pas de différence significative
Vela et al. 2021 (29)	Patients souffrant de rhumatisme psoriasique	Gélule CBD 10mg/j puis 20mg/jour VS placebo	2 semaines X2	PSQI	Pas de différence significative
Wade et al. 2003 (30)	Patients souffrant de douleurs neuropathiques (SEP, lésions du plexus brachial, lésions de la moelle épinière)	Spray sublingual de CBD 2.5mg/dose dose max 120mg/jour	2 semaines X2	Echelle visuelle analogique qualité du sommeil	Pas de différence significative

Carlini et al. 1979 (21)	Patients souffrant d'insomnie sans autre comorbidités	Gélule CBD 40mg/j, 80mg/j ou 160mg/j	3 semaines	Questionnaire de Bloomfield	Augmentation de la durée du sommeil dans le groupe CBD 160mg
Taylor et al. 2018 (31)	Adultes sains de 18 à 65 ans	Epidiolex (solution orale de CBD) 1500mg/j, 3000mg/j, 4500mg/j ou 6000mg/jour	7 jours	Echelle numérique d'évaluation de la perturbation du sommeil	Pas de différence significative selon les auteurs
Notcutt et al. 2004 (32)	Patients souffrant de douleurs chroniques résistantes	Spray sublingual de CBD 2.5mg/dose, dose max	12 semaines	Durée du sommeil (heure), qualité du sommeil (bon, moyen ou mauvais)	Amélioration du sommeil concernant la qualité du sommeil dans le groupe THC+CBD, THC, et CBD

Figure 5 Tableau récapitulatif des études sélectionnées

3 - Evaluation des risques des biais

5 études présentaient un faible risque de biais, 5 études présentaient un risque intermédiaire, 2 études présentaient un haut risque de biais. Une étude (Taylor et al 2018 (31)) ne fournissait pas les données de l'évaluation du sommeil, ne permettant pas d'établir une évaluation des biais de l'évaluation du sommeil.

Les études expérimentales en cas unique ont également été évaluées par le Rob-Int, un outil spécialement adapté pour évaluer la rigueur méthodologique des études de type SCED (single case expérimental design). Les études présentaient un score de validité interne compris entre 8 et 10, témoin d'une rigueur méthodologique jugée haute selon Perdices et al. (33)

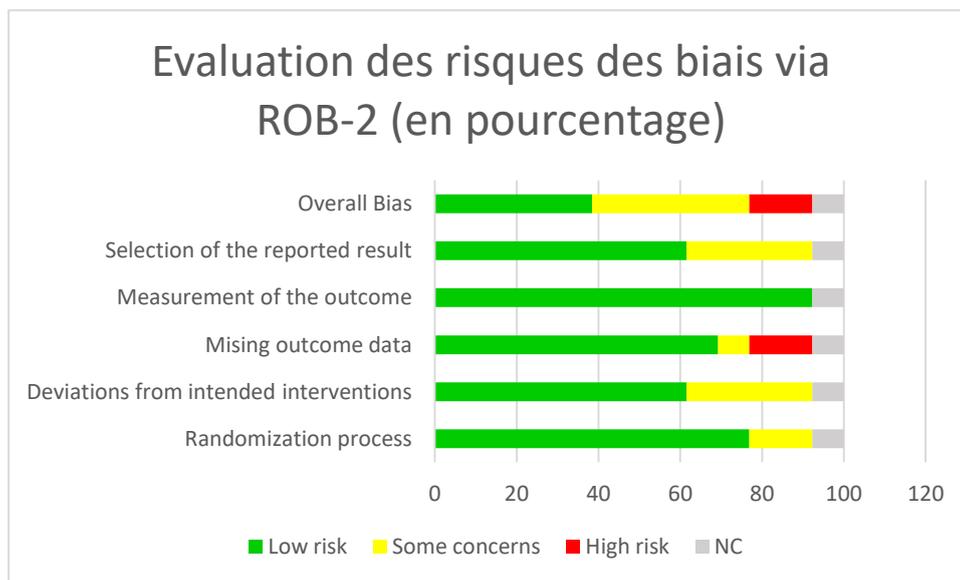


Figure 6 Evaluation des risques des biais via Rob-2

	D1	DS	D2	D3	D4	D5	Biais global
Meneses-Gaya 2021 (25)	!		+	+	+	-	!
Haffar 2022 (24)	+		+	+	+	+	+
Lopez 2020 (26)	+		+	+	+	+	+
Freeman 2020 (34)	+		+	+	+	+	+
De Almeida 2021 A (22)	+		!	-	+	!	-
De Almeida 2021 B (22)	+		!	+	+	!	!
Vela 2021 (29)	+		!	+	+	+	+
Linares 2018 (23)	!	+	+	+	+	+	!
Sahinovic 2022 (28)	+	+	!	-	+	+	-
Carlini 1979 (21)	+	+	+	+	+	!	!
Wade 2023 (30)	+	+	+	+	+	+	+
Notcutt 2012 (32)	+	+	+	!	+	+	!
Taylor 2018 (31)	N		N	N	N	N	N

 Faible Risque
 Risque modéré
 Haut risque
 Non connu

D1 Biais provenant du processus de randomisation
DS ; Biais explorant l'effet « carry-over »
D2 Biais dus aux déviations des interventions prévues
D3 Biais dus aux données manquantes sur les résultats
D4 Biais dans la mesure du résultat
D5 Biais dans la sélection du résultat rapporté

Figure 7 Tableau de l'analyse des biais selon Rob2 pour chaque étude

4 - Méta-analyse

4.1 - Qualité du sommeil

Sept études ont comparé l'effet du CBD et placebo sur l'amélioration de la qualité du sommeil. Le test d'hétérogénéité a montré une forte hétérogénéité ($Q=25,49$, $I^2=76,87\%$, $p=0,000$) entre les études ne permettant pas d'utiliser un modèle à effet fixe, par conséquent le modèle à effets aléatoires a été utilisé. La différence entre le CBD et le placebo dans l'amélioration de la qualité du sommeil est statistiquement non significative (SMD : 0,083, 95% CI : -0,116-0,283, $p=0,414$).

Quatre études n'ont pas pu être incluses dans la méta-analyse : trois études sont des études expérimentales en cas unique, ces études nécessitent la réalisation d'une méta-analyse selon un modèle multi-niveau, technique délicate d'interprétation. La méta-analyse multi-niveau permet de comprendre la variabilité des effets du traitement en tenant compte de la chronologie. Une étude ne présentait pas les résultats nécessaires (Taylor et al. (31)).

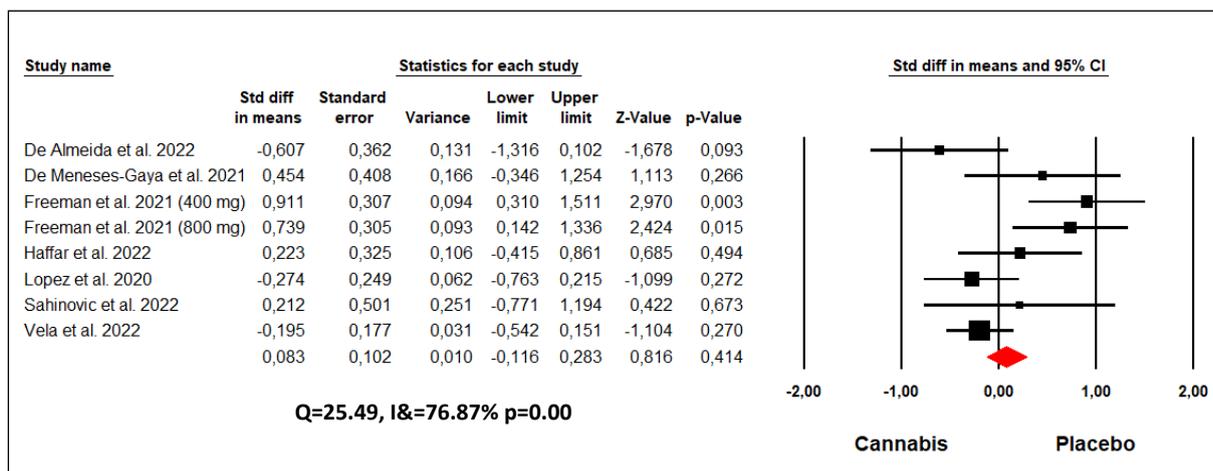


Figure 8 Comparaison entre le cannabis et le placebo dans l'amélioration de la qualité du sommeil.

4.2 - Quantité du sommeil

Deux études ont comparé l'effet du CBD et placebo sur l'amélioration de la quantité du sommeil en utilisant le paramètre TST (Temps de sommeil total). Le test d'hétérogénéité a montré une hétérogénéité négligeable entre les études ($Q=0,003$, $I^2=0\%$, $p=0,959$) permettant d'utiliser le modèle à effets fixes. La différence entre le cannabis et le placebo dans l'amélioration de la quantité du sommeil est statistiquement non significative (SMD : -0,011, 95% CI : -0,439-0,16, $p=0,958$).

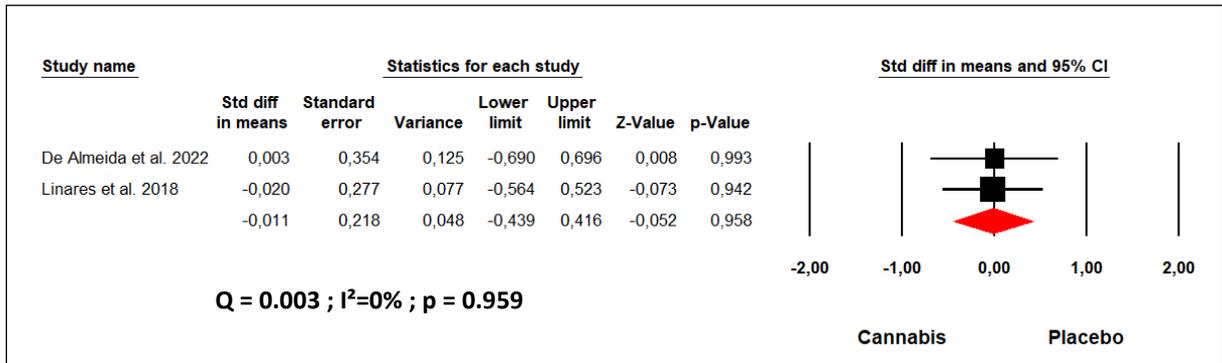


Figure 9. Comparaison entre le CBD et le placebo dans l'amélioration de la quantité du sommeil

4.3 - Analyse de sous-groupe

La différence entre le CBD et le placebo dans l'amélioration de la qualité du sommeil est statistiquement non significative pour toutes les échelles : Likert (SMD : 0,212, 95% CI : -0,771-1,194, p=0,673), NRS (SMD : 0,233, 95% CI : -0,415- 0,861, p=0,494), PSQI (SMD : 0,111, 95% CI : -0,141-0,362, p=0,387) et VAS (SMD : -0,076, 95% CI : -0,493- 0,341, p=0,720).

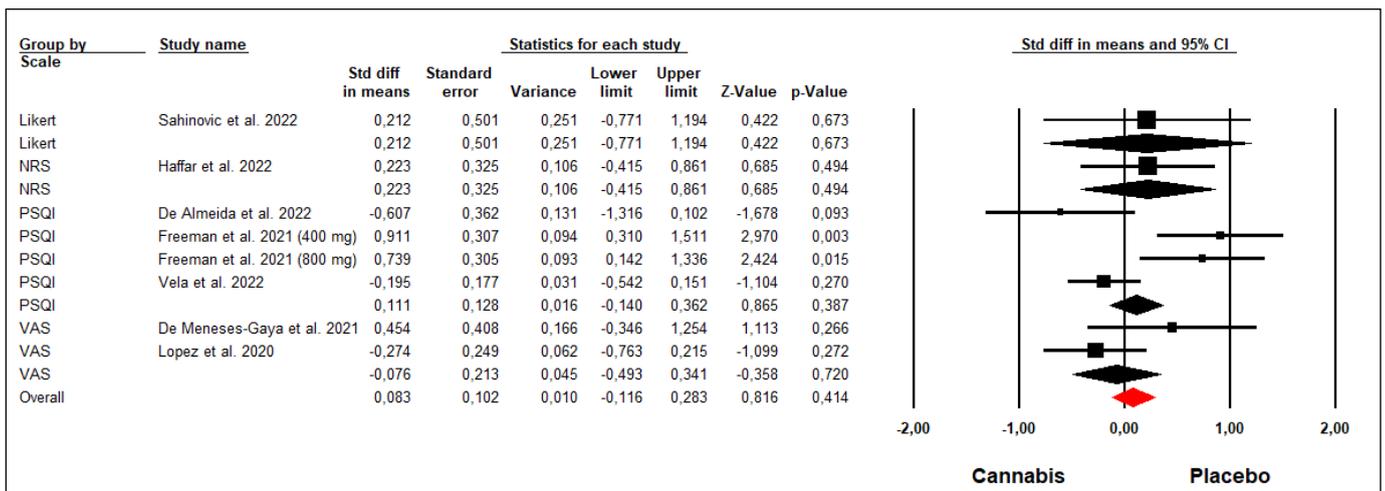


Figure 10 Comparaison entre le CBD et le placebo dans l'amélioration de la qualité du sommeil selon le type de l'échelle de mesure.

4.4 - Biais de publication

Le test de Egger montre l'absence de biais de publication ($p=0,340$). Ce résultat est confirmé par l'aspect symétrique du funnel plot (**Figure 11**).

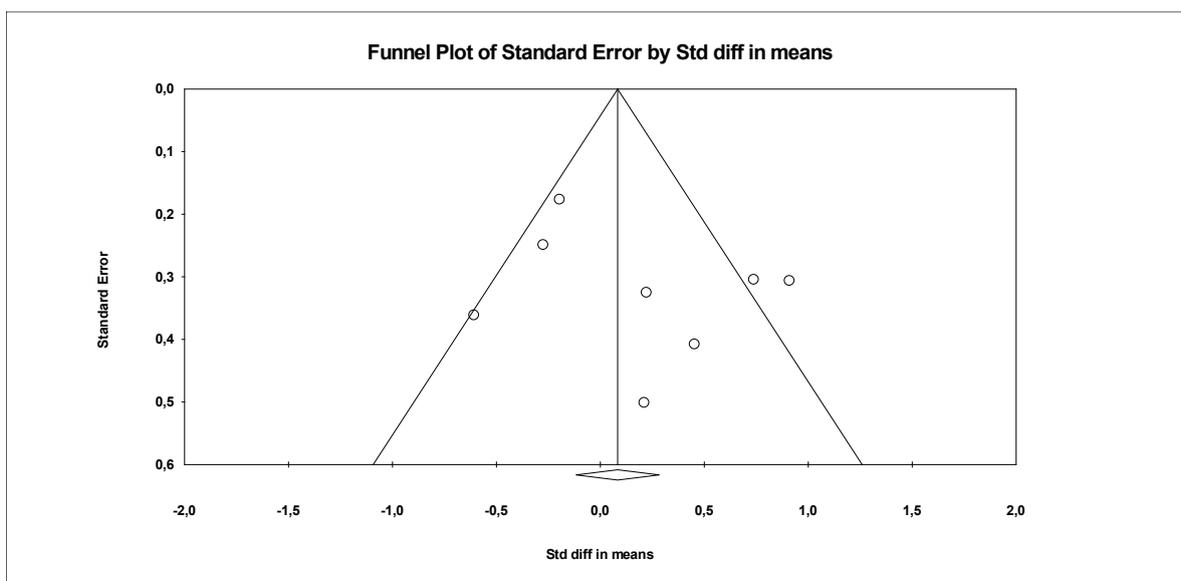


Figure 11 Funnel plot de la qualité du sommeil.

IV - DISCUSSION

1 - Implication en pratique clinique quotidienne

L'adoption du cannabidiol est grandissante avec 10% des Français en consommant déjà, dans l'intention d'améliorer leur bien-être-notamment le sommeil. En effet, cela fait partie des nombreuses allégations thérapeutiques vantées par les publicitaires. Vendu comme complément alimentaire, le CBD ne semble pas avoir d'effets secondaires majeurs dans l'état actuel des connaissances. Cependant, aucune preuve de son efficacité thérapeutique sur le sommeil n'a pu être apportée. Un professionnel de santé doit pouvoir donner une information claire et basée sur des preuves scientifiques. Ce travail cherche à définir une conduite à tenir pour le médecin en réalisant la synthèse des études utilisant le CBD seul dans le sommeil.

1.1 - Effets indésirables liés au CBD

Les données sur les effets secondaires du CBD ont été extraites dans chacun de nos articles. L'étude de Taylor et al. (31) est une étude de phase I réalisée chez des sujets sains met en évidence des effets indésirables à type de diarrhées, nausées, céphalées avec des doses de CBD très importantes (à partir de 750 mg x 2/ jour). Le CBD était administré en spray donc d'absorption sublinguale, voie qui présente la particularité de réaliser un shunt du passage hépatique c'est à dire disponible en concentration plus importante dans le flux sanguin. Aux doses testées dans les études à visée thérapeutique (le plus souvent entre 75mg et 300mg/ jour et jusqu'à 800mg/jour dans le Freeman 2020 (27), les auteurs concluent que la fréquence des effets indésirables sont rarement supérieurs à ceux du placebo et leurs gravités jugées comme peu invalidantes.

Il est important de noter que notre synthèse de littérature n'est pas construite pour repérer les effets secondaires de manière exhaustive. Pouvoir informer les patients avec un recueil des effets indésirables et de leur fréquence est crucial. Ce travail a été fait par une méta-analyse datant de 2020 (13), reprenant les essais cliniques randomisés en double aveugle avec une utilisation du CBD supérieure à une semaine.

Comparativement au placebo, le CBD était associé à une probabilité accrue de retrait de l'étude pour quelque raison que ce soit (RC 2,61, IC à 95 % : 1,38–4,96) ou en raison d'événements indésirables (RC 2,65, IC à 95 % : 1,04–6,80).

Les événements indésirables graves (OR 2,30, IC à 95 % : 1,18–4,48) font état d'événements liés à des anomalies des tests de la fonction hépatique (OR 11,19, IC à 95 % : 2,09–60,02) ou à une pneumonie (OR 5,37, IC à 95 % : 1,17–24,65).

Les autres effets indésirables jugés comme mineurs sont de type : diminution de l'appétit (OR 3,56, IC 95 % : 1,94–6,53), diarrhée (OR 2,61, IC 95 % : 1,46–4,67), somnolence (OR 2,23, IC 95 % : 1,07–4,64) et sédation (OR 4,21, IC 95 % : 1,18–15,01). Les associations avec des tests anormaux de la fonction hépatique, la somnolence, la sédation et la pneumonie étaient limitées aux études sur l'épilepsie infantile, où le CBD pouvait avoir interagi avec d'autres

médicaments tels que le clobazam et/ou le valproate de sodium. Après exclusion des études sur l'épilepsie infantile, le seul effet indésirable associé au traitement au CBD était la diarrhée (OR 5,03, IC à 95 % : 1,44–17,61). En résumé, les données disponibles issues des essais cliniques suggèrent que le CBD est bien toléré et a relativement peu d'effets indésirables graves, cependant les interactions avec d'autres médicaments doivent être surveillées attentivement.

1.2 - Effets du CBD sur le sommeil

Nous avons réalisé une synthèse de littérature à propos de l'effet du CBD seul sur le sommeil en population adulte générale qui montre son absence d'efficacité. Celle-ci inclut plus de 600 patients parmi 12 essais cliniques randomisés dont cinq de très bonne qualité méthodologique. Cette synthèse de littérature peut être jugée de bonne qualité méthodologique selon la grille R-AMSTAR 41/44 (voir **annexe 8**).

La méta-analyse qui s'en suit ne met pas en évidence un effet positif du CBD sur la quantité ni sur la qualité du sommeil. Son interprétation est cependant délicate du fait de l'hétérogénéité clinique et statistique des études.

En pratique clinique cette revue systématique de la littérature ne permet pas de recommander le CBD pour améliorer le sommeil chez une population adulte générale devant l'absence d'efficacité démontrée en l'état actuel des connaissances.

2 - Comparaison avec les autres synthèses de la littérature sur le sujet

Notre travail est en adéquation avec les précédents travaux sur le sujet.

La synthèse de littérature avec méta-analyse de Bilbao et al. (2022)(17) est une revue systématique portant sur les cannabinoïdes médicaux dont le cannabidiol sur les indications médicales principales y compris le sommeil. La méta-analyse globale incluant tous les cannabinoïdes montre une amélioration des scores du sommeil statistiquement significative. Cependant, elles montrent aussi des différences entre les cannabinoïdes, les seuls ayant un effet significatif étant le nabilone (cannabinoïde synthétique très similaire au THC) et le nabiximol (THC+ CBD). Le CBD ne semble pas avoir un effet sur le sommeil de façon significative (SMD -0.06 [-0.23, 0.11]), cependant le niveau de preuve est faible. L'étude ne permet pas de différencier les effets du THC et du CBD concernant le sommeil. Cependant, leurs critères d'inclusion sont différents des nôtres puisque sur les 8 études incluses, 4 incluent une population pédiatrique que nous avons exclue.

Dans la synthèse de littérature de Ranum et al. (2022)(35), l'utilisation du CBD dans l'insomnie aurait tendance à montrer une amélioration du sommeil avec des produits contenant du CBD en association au THC (CBD en concentration supérieure ou égale).

7 études testant l'efficacité dans le sommeil sont incluses dans le sous-groupe des articles contenant du CBD en concentration supérieure au THC mais seulement 4 ont montré une amélioration significative sur l'insomnie (2

études de cohorte, 1 cas-série et 1 essai clinique (Notcutt et al. (32). Ce seul essai randomisé a d'ailleurs été inclus dans notre travail.

16 études testant l'efficacité dans le sommeil sont incluses dans le sous-groupe des articles contenant du CBD en concentration égale au THC, 12 d'entre elles concluent à une amélioration significative sur l'insomnie (12 essais cliniques). Les auteurs évoquent donc une possible amélioration des troubles du sommeil avec les produits contenant du CBD seul ou en combinaison avec du THC. Cependant, il est impossible de tirer des conclusions sur l'effet propre du CBD car il y a toujours un effet confondant du THC. De plus, la plupart des études incluses sont non contrôlées donc à faible niveau de preuve.

3 - Forces et faiblesses de notre étude

3.1 - Forces

La force majeure de notre étude est la conception de notre équation de recherche qui permet une recherche large dans les bases de données choisies. En effet, cette équation considère le sommeil de façon globale (mot clé Sleep OR Sleep quality) et ne se limite pas aux possibles dysfonctions (Insomnia OR Sleep Initiation and Maintenance Disorders OR Sleep Wake Disorders) comme retrouvé dans les autres synthèses de littérature (17).(35)

Il en a résulté la constitution d'un échantillon initial très large, une fois les doublons retirés, de 648 références sélectionnées aboutissant à la lecture de 71 articles complets. Cette méthode a permis de retrouver 12 essais randomisés contrôlés dont 5 de très bonne qualité méthodologique.

Celle-ci s'est traduite par l'inclusion finale de beaucoup plus d'articles que les synthèses de littérature précédentes : 8 essais randomisés contrôlés dont 4 avec une population pédiatrique (17) 3 essais randomisés contrôlés seulement en CBD seul (35)

De plus, nous avons exclu les essais qui utilisaient d'autres cannabinoïdes que le CBD seul, afin d'éliminer un possible effet confondant de ces autres cannabinoïdes.

Nous avons donc la base d'articles de type essai clinique randomisé la plus conséquente étudiant le CBD seul, ce qui est la condition *sine qua non* pour pouvoir conclure à l'effet propre du CBD dans le sommeil.

3.2 - Faiblesse

Nos études incluses étaient très hétérogènes. Il existe deux types d'hétérogénéité : l'hétérogénéité clinique et l'hétérogénéité statistique. L'hétérogénéité clinique peut être définie comme la différence entre les caractéristiques des participants (maladie, sa sévérité, les comorbidités), la durée des essais, les doses et les voies d'administration. Celle-ci peut aussi se traduire en hétérogénéité statistique calculée par le I^2 . Notre méta-analyse sur la qualité du sommeil montre une hétérogénéité statistique importante ($I^2=76,87\%$), ce qui représente bien l'impression générale

que l'on a à la lecture des caractéristiques des essais cliniques. Cette hétérogénéité rend l'interprétation des résultats de notre méta-analyse délicate. Une analyse en méta-régression en considérant chacune de ses variables (dose, voie d'administration) comme co-variables aurait été intéressante. Cela n'a pas été possible au vu du faible nombre d'études pour chaque variable.

Une deuxième limite est l'inclusion d'essais cliniques avec de petits échantillons. La méthode d'évaluation des biais ROB2 est notamment conçue pour des études avec de plus larges échantillons. Pour juger du risque du biais d'attrition, les recommandations de la Cochrane fixent le seuil de données manquantes à 5%. Par exemple dans l'étude Sahinovic et al. 2022 (28), 1 participant sur les 9 inclus n'a pas répondu au questionnaire soit 11% de données manquantes. Ceci le classait donc directement avec un risque de biais d'attrition importante.

De plus, seulement 3 essais cliniques randomisés contrôlés avaient le sommeil comme critère de jugement principal. Le calcul de puissance fait à priori nécessaire pour le nombre de patients à inclure n'était donc souvent pas adéquat pour trouver spécifiquement une différence sur le sommeil.

Un autre point important pour juger la pertinence d'un résultat d'une méta-analyse est la recherche des potentiels conflits d'intérêts avec les auteurs. 8 études sur 12 (soit 66% des études incluses) ont un lien d'intérêt direct ou indirect avec des entreprises produisant du CBD. Cela est un facteur à prendre en compte dans l'interprétation des résultats mais cela n'invalide pas pour autant la conclusion de notre méta-analyse. En effet, la présence d'entreprises commercialisant du CBD pourrait tendre à avoir des études statistiquement significatives, cela impacterait donc le résultat de méta-analyse favorisant le CBD. Cependant ce n'est pas le cas dans notre travail puisque notre conclusion ne montre pas de bénéfice de l'utilisation du CBD, et ce malgré la présence de conflits d'intérêts avec l'industrie du CBD. De plus, notre méta-analyse ne met pas en évidence de biais de publication.

Comme le rapporte l'académie nationale de médecine, le flou juridique et scientifique existant autour du CBD ne devrait pas déroger aux règles « *d'évaluation critique des méthodes et des résultats* », garants de la déontologie et de l'intégrité scientifique.

3.3 - Implication pour la recherche

Nous constatons le manque d'études sur le CBD ayant pour objectif premier l'évaluation du sommeil.

Un essai idéal pourrait s'approcher du protocole The CANabidiol Use for RELief of Short Term Insomnia (CANREST). C'est un protocole pour une étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée dont le but est d'étudier l'effet de l'administration pendant 8 semaines d'un produit CBD oral de 50 mg et 100 mg par jour par rapport à un placebo chez des participants se plaignant d'insomnie. (n=198).

V – CONCLUSION

Le cannabidiol, un cannabinoïde non psychotrope est disponible en vente libre et d'usage de plus en plus répandu. Les nombreuses allégations thérapeutiques qui lui sont attribuées sont spéculatives. Si son action pharmacologique sur les différentes voies de signalisation cellulaire impliquées dans le sommeil est démontrée dans le modèle animal, la question de l'évaluation du CBD seul sur le sommeil chez l'adulte n'est pas tranchée.

Ce travail avait pour objectif de réaliser une revue systématique de la littérature sur l'efficacité du cannabidiol sur le sommeil en population générale. Cette revue de la littérature a été conduite en suivant les recommandations PRISMA par deux chercheurs indépendants. Les bases de données PubMed, Cochrane et Embase ont été interrogées entre septembre 2022 et mars 2023 afin d'identifier les essais cliniques randomisés traitant du cannabidiol et du sommeil. Les données concernant les modèles d'études, les caractéristiques de la population, les doses de CBD, la durée du traitement, ainsi que les mesures d'évaluation du sommeil et les effets secondaires ont été extraites. L'évaluation des risques des biais a été évaluée par le Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) et RoBINT.

Cette synthèse méthodique de littérature qui s'intéresse spécifiquement à l'effet du CBD sur le sommeil en population adulte générale est innovante. Elle inclut 12 essais cliniques randomisés et plus de 600 patients dont cinq de très bonne qualité méthodologique. La méta-analyse réalisée ne met pas en évidence un effet positif du CBD sur la quantité ni sur la qualité du sommeil. L'hétérogénéité clinique et statistique des études rend délicate l'interprétation des résultats.

En pratique clinique cette revue systématique de la littérature ne permet pas de recommander le CBD pour améliorer le sommeil chez une population adulte générale devant l'absence d'efficacité démontrée en l'état actuel des connaissances.

Comme le rapporte l'Académie Nationale de Médecine, le flou juridique et scientifique existant autour du CBD ne devrait pas déroger aux règles « d'évaluation critique des méthodes et des résultats », garants de la déontologie et de l'intégrité scientifique.

La réalisation d'essais cliniques de bonne qualité ayant pour objectif primaire l'évaluation du sommeil dans de plus larges échantillons est nécessaire pour définir la place du CBD dans les troubles du sommeil.

VI - ANNEXE

Annexe 1 Une classification (ICSD-2) insomnie selon la HAS (4)

« Parmi les classifications existantes, la classification internationale des troubles du sommeil ICSD-2, révisée en 2004, a été retenue car simple et opérationnelle.

- Insomnie par hygiène du sommeil inadéquate L'insomnie, présente depuis au moins 1 mois, est en rapport avec des horaires impropres, des consommations ou des activités inappropriées par rapport au sommeil.
- Insomnie d'ajustement Il s'agit d'insomnies occasionnelles, transitoires ou de court terme, d'une durée de quelques jours à 3 mois, liées à des événements stressants ou à des situations nouvelles équivalant à un stress, parfois récidivantes ou pouvant néanmoins se chroniciser.
- Insomnie chronique sans comorbidité (ex-insomnies primaires)
- Insomnie psychophysiologique : elle est caractérisée par un conditionnement mental et physiologique qui s'oppose au sommeil, indépendamment de pathologies anxieuses ou dépressives.
- Insomnie paradoxale ou par mauvaise perception du sommeil : les plaintes d'insomnie coexistent avec les résultats normaux des enregistrements de sommeil.
- Insomnie idiopathique : début dans l'enfance ; insomnie permanente et stable.
- Insomnie chronique avec comorbidité (ex-insomnies secondaires)
- Insomnie liée à une pathologie mentale : états dépressifs, troubles bipolaires, troubles anxieux généralisés, attaques de panique, troubles compulsifs, etc.
- Insomnie liée à une pathologie physique : pathologies douloureuses, hyperthyroïdie, épilepsie, cardiopathies, troubles respiratoires, reflux gastro-œsophagien, neuropathies dégénératives, etc.
- Insomnie liée à un médicament ou une substance perturbant le sommeil
- En rapport avec la prise de psychostimulants (caféine, nicotine, cannabis, cocaïne, etc.), alcool, médicaments prescrits (cortisone, dopamine, composant amphétaminique, etc.), aliments ou toxiques, ou même hypnotiques

Classiquement, on différencie les insomnies d'ajustement (maximum 3 mois) et les insomnies chroniques (minimum 1 mois).

Le critère principal pour les insomnies d'ajustement demeure la présence d'événements ou de circonstances déclencheurs qui engendrent un niveau de stress. Le rétablissement des habitudes de sommeil normales se produit généralement après la suppression du facteur stressant ou l'adaptation du patient à la situation. En règle générale, les troubles du sommeil disparaissent en moins de 3 mois. Cependant, si les symptômes persistent au-delà de 6 mois, il convient de considérer la possibilité d'une dépression (selon la classification ICSD de 1997).

De plus, la polysomnographie n'est pas forcément d'utilisation commune pour le diagnostic des insomnies en ambulatoire (chère, accessibilité limitée). C'est pour cela que l'OMS ne conseille pas sa réalisation en 1^{ère} intention pour une plainte d'insomnie. (36) Sa réalisation doit être individualisée, notamment dans le cadre de patients insomniaques chroniques ne répondants pas aux thérapeutiques ou quand il y a besoin d'objectiver les plaintes du sommeil.

Les critères subjectifs du sommeil sont les questionnaires remplis par le patient. Il existe dans la littérature une très grande diversité de ceux-ci, avec plus de 26 questionnaires recensés (37). Nous présenterons ici les questionnaires utilisés dans nos études :

- Echelle visuelle analogique (EVA ou VAS)
- Echelle numérique de perturbation du sommeil (EVS ou NRS)
- Echelle catégorielle de type Likert (-5 "très faible" à +5 "très bon")

Des questionnaires spécifiques du sommeil :

- Questionnaire adapté de Bloomfield
- PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index

Les mesures quantitatives du sommeil (durée totale de sommeil, temps d'éveil) ne sont pas forcément représentatives de la plainte du patient . La latence d'endormissement et la profondeur du sommeil (temps passé en sommeil lent profond et paradoxal) semblent être les paramètres les plus corrélés avec la satisfaction du sommeil (20)

L'efficacité du sommeil ou le temps de réveil après l'initiation du sommeil ne sont pas corrélés avec la satisfaction prédite par les usagers.

Echelle visuelle analogique

Celle-ci sera abrégée par EVA ou VAS (Visual Analog Sleep Scales) dans la littérature anglophone C'est une méthode utilisée régulièrement en pratique clinique, notamment pour la quantification de la douleur avec une règle chiffrée de 0 à 10 cm. Une étude (38) démontre son utilité dans la qualité du sommeil ressentie. Cette étude met en évidence qu'un changement de 13mm dans la VAS est significatif pour parler de changement dans la qualité du sommeil

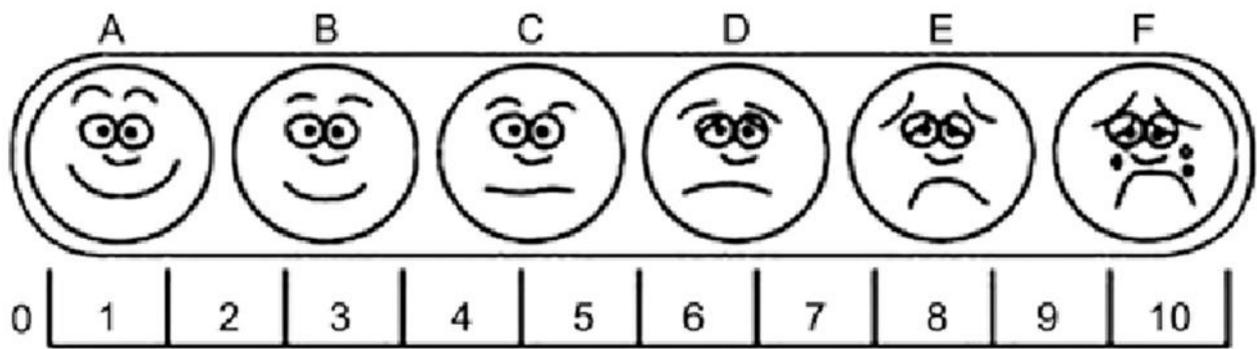


Figure 13 Echelle visuelle analogique

Echelle numérique de perturbation du sommeil (EVS ou NRS)

Celle-ci sera abrégée par EVS ou NRS (Numerical Rating Scale) en littérature anglophone. Cette échelle diffère de l'EVA puisque celle-ci n'utilise pas de réglette mais demande au patient de donner un chiffre entre 0 (meilleure nuit possible) et 10 (pire nuit possible). Cette échelle intuitive a été validée par l'étude (39).

Echelle catégorielle de type Likert (-5 "très faible" à +5 "très bon")

Une étude (40) a comparé les échelles VAS et catégorielle dans le jugement par les patients insomniaques de leur qualité du sommeil. Les scores de VAS et des échelles catégorielles ont une corrélation statistique élevée. Dans cette étude, l'échelle catégorielle serait plus sensible que l'échelle VAS pour les patients avec une qualité de sommeil basale très altérée.

Questionnaire adapté de Bloomfield

C'est historiquement l'un des premiers questionnaires validés sur le sommeil retrouvé dans la littérature (41). Ce questionnaire explore les différents pans du sommeil à savoir l'induction du sommeil, la qualité du sommeil (sa durée, ses interruptions et la sensation de « bon sommeil »), la présence de rêves ou de cauchemars, et la sensation au réveil.

Questionnaire completed by each subject on the morning after each of the treatments

Questions	Answers	Scores
Induction		
How much time elapsed between taking medication and onset of sleep?	<15 min	4
	15-30 min	3
	30-45 min	2
	45-60 min	1
	>60 min	0
What was the effect of the medication before you fell asleep?	Very pleasant	4
	Pleasant	3
	Nil	2
	Unpleasant	1
	Very unpleasant	0
Sleep		
What was the total duration of your sleep?	>8 hr	4
	7-8 hr	3
	6-7 hr	2
	5-6 hr	1
	<5 hr	0
How many disturbing interruptions of sleep did you have last night?	0	4
	1	3
	2, 3	2
	4, 5	1
	>5	0
Did you have a good night's sleep?	Yes No	
Do you remember having dreamed last night?	Yes No	
If yes, do you consider the dreams to have disturbed your sleep?	Yes No	
Reawakening		
How did you awaken compared to usual?	Much more easily	4
	More easily	3
	Normally	2
	More difficulty	1
	Much more difficulty	0
Do you feel sleepy this morning?	Yes No	2 0
Have you difficulty concentrating this morning?	Yes No	2 0

Figure 14 Questionnaire de Bloomfield

PSQI

L'Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh est le questionnaire le plus utilisé dans le monde. Il est considéré comme le gold standard. (42) dans la littérature internationale.

Le PSQI comprend 19 questions d'auto-évaluation et 5 questions posées au conjoint ou compagnon de chambre. Seules les questions d'auto-évaluation sont incluses dans le score. Les 19 questions d'auto-évaluation se combinent pour donner 7 "composantes" du score global. Chaque composante reçoit un score de 0 à 3.

Un score de 0 indique qu'il n'y a aucune difficulté tandis qu'un score de 3 indique l'existence de difficultés sévères. Les 7 composantes du score s'additionnent pour donner un score global allant de 0 à 21 points, 0 signifiant qu'il n'y a aucune difficulté, et 21 indiquant au contraire des difficultés majeures.

L'article princeps (24) rapporte un coefficient de cohérence interne (coefficient alpha de Cronbach) de 0.83 pour les 7 composants.

The Pittsburgh Sleep Quality Index:

Instructions :

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.

Nom / _____

Prénom : _____

Âge : _____

Date : _____

- 1) Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?
 - a. Heure habituelle du coucher :

- 2) Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?
 - a. >15 minutes (0)
 - b. De 16 à 30 minutes (1)
 - c. De 30 à 60 minutes (2)
 - d. > 60 minutes (3)

- 3) Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?
 - a. Heure habituelle du lever :

- 4) Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ? (Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

Partie réservée au médecin :

Examinez la question 4, et attribuez un score :

- a. 7 heures (0)
- b. 6-7 heures (1)
- c. 5-6 heures (2)
- d. < 5 heures (3)

Durée du sommeil =

Calculez le nombre d'heures passées au lit :

- $((\text{Heure du lever (\#3)} - \text{Heure du coucher (\#1)}) = \text{Nb d'heures passées au lit}$

Calculez l'efficacité du sommeil :

- $(\text{Nb heures sommeil (\#1)} / \text{Nb heures au lit (résultat au-dessus)}) * 100 = \text{Efficacité habituelle (en \%)}$

Attribuez le score pour l'Efficacité habituelle du sommeil :

- 85%
- 75-84%
- 65-74%
- < 65%

Efficacité habituelle du sommeil :

5) Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car...				
	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine
Vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 minutes				
Vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin				
Vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes				
Vous n'avez pas pu respirer correctement				
Vous avez toussé				

ou ronflé bruyamment				
Vous avez eu trop froid				
Vous avez eu trop chaud				
Vous avez eu de mauvais rêves				
Vous avez eu des douleurs				
Pour d'autre(s) raison(s), donnez une description				
Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons				

Additionnez les scores des questions 2 et 5a, et attribuez le score :

- a. 0
- b. 1-2
- c. 3-4
- d. 5-6

Latence du sommeil :

Additionnez les scores des questions 5b à 5j, et attribuez le score :

- a. 0
- b. 1-9
- c. 10-18
- d. 19-27

Troubles du sommeil : ...

- 6) Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?
 - a. Très bonne (0)

- b. Assez bonne (1)
- c. Assez mauvaise (2)
- d. Très mauvaise (3)

Qualité subjective du sommeil :

- 7) Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?
- a. Pas au cours du dernier mois (0)
 - b. Moins d'une fois par semaine (1)
 - c. Une ou deux fois par semaine (2)
 - d. Trois ou quatre fois par semaine (3)
 - e.

Utilisation d'un médicament du sommeil :

- 8) Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?
- a. Pas au cours du dernier mois (0)
 - b. Moins d'une fois par semaine (1)
 - c. Une ou deux fois par semaine (2)
 - d. Trois ou quatre fois par semaine (3)

Additionnez les scores des questions 8 et 9, et attribuez le score :

- a. 0
- b. 1-2
- c. 3-4
- d. 5-6

Score de dysfonction la journée :

- 9) Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?
- a. Pas du tout un problème
 - b. Seulement un tout petit problème
 - c. Un certain problème
 - d. Un très gros problème
- 10) Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre :
- a. Ni l'un, ni l'autre.
 - b. Oui, mais dans une chambre différente.
 - c. Oui, dans le même lit.
 - d. Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit.

Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :

	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine
Un ronflement fort				
De longues pauses respiratoires pendant votre sommeil				
Des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez				
Des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil				
D'autres motifs d'agitation pendant le sommeil				

Commentaires :

Calcul du score global au PSQI :

Le PSQI comprend 19 questions d'auto-évaluation et 5 questions posées au conjoint ou compagnon de chambre (s'il en est un). Seules les questions d'auto-évaluation sont incluses dans le score. Les 19 questions d'auto-évaluation se combinent pour donner 7 « composantes » du score global, chaque composante recevant un score de 0 à 3. Dans tous les cas, un score de 0 indique qu'il n'y a aucune difficulté tandis qu'un score de 3 indique l'existence de difficultés sévères. Les 7 composantes du score s'additionnent pour donner un score global allant de 0 à 21 points, 0 voulant dire qu'il n'y a aucune difficulté, et 21 indiquant au contraire des difficultés majeures. Additionnez les scores des 7 composantes des encarts bleus tout au long du questionnaire :

Score global au PSQI :

Annexe 4 : Démarche diagnostique dans l'insomnie chez le médecin généraliste selon la HAS (4)

« 1. Identifier la nature de la plainte, en considérant l'ensemble du cycle sommeil-éveil des 24 heures :

- Type ; ancienneté et fréquence ; sévérité ;
- Répercussions diurnes : fatigue, tension, irritabilité, altération de l'humeur, trouble de la concentration, de la mémoire, rarement, somnolence excessive ;
- Traitements déjà utilisés pour dormir et éventuellement en cours ;
- Temps passé au lit ; temps de sommeil ; besoin de sommeil habituel.

2. Préciser les facteurs physiques d'environnement, les rythmes de vie et de travail, les habitudes relatives au sommeil (activités vespérales, rituels, siestes, etc.), les facteurs d'hyperstimulation (activités excitantes en fin de journée, substances entretenant l'éveil, etc.), l'existence d'événements déclenchants, sources possibles de soucis ou de stress.

3. Rechercher les symptômes évocateurs de troubles organiques du sommeil associés, dont apnées (notamment chez les personnes âgées), mouvements périodiques des membres, jambes sans repos, en recueillant si besoin l'avis du conjoint.

4. Rechercher une pathologie associée, aiguë ou chronique :

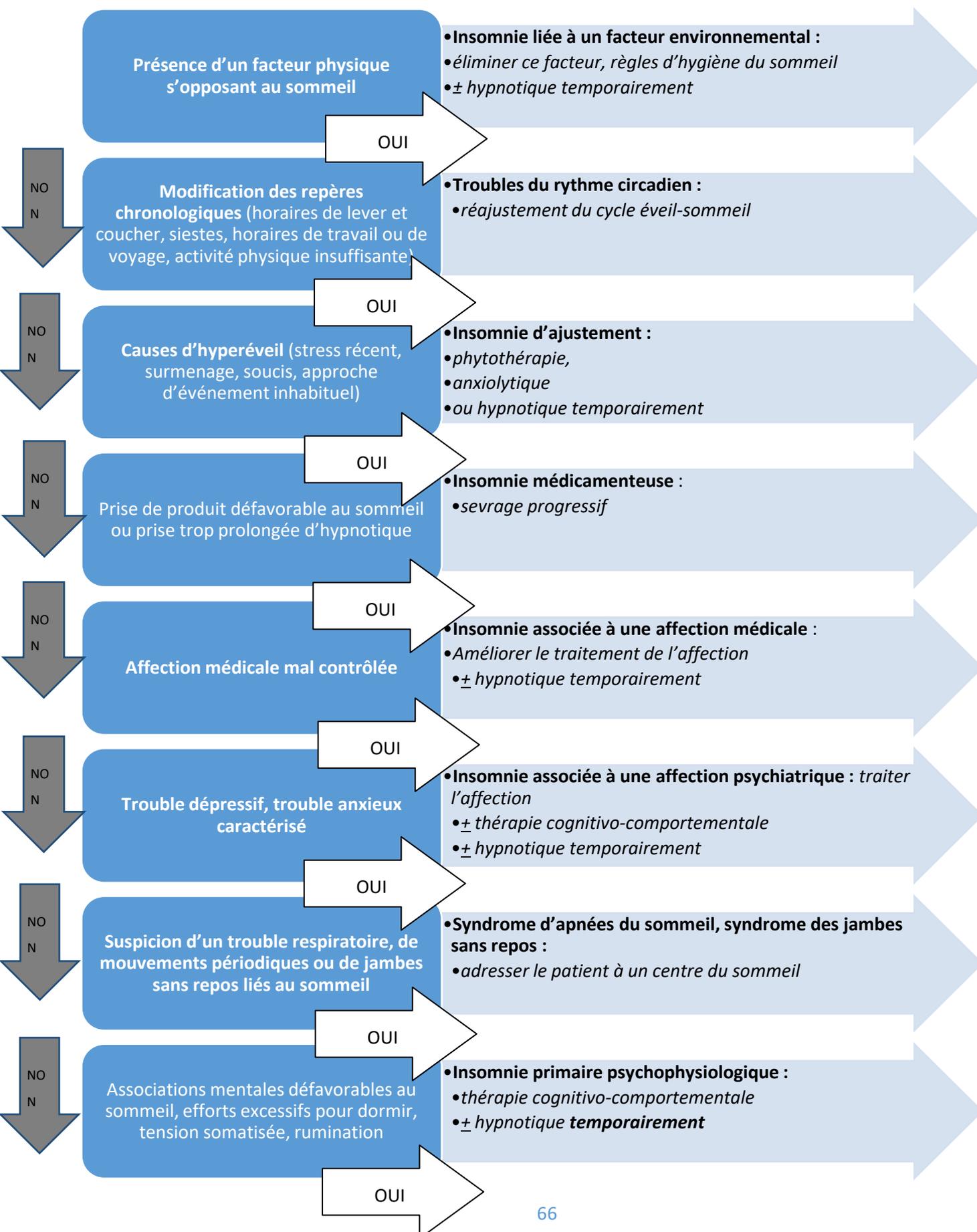
- état douloureux ;
- Troubles psychiques anxieux et/ou dépressifs ;
- Troubles somatiques (cardiopathies, troubles respiratoires ou thyroïdiens, reflux gastro-œsophagien, neuropathies dégénératives, etc.).

5. Détecter l'usage de substances perturbant le sommeil : médicaments, psychostimulants, alcool, substances illicites.

6. Rechercher des croyances, représentations ou pensées parasites pouvant entraîner des conditionnements mentaux défavorables au sommeil (par ex. : lien entre « se mettre au lit » et « certitude de ne pas pouvoir s'endormir »).

ARBRE DÉCISIONNEL

(inspiré de M. Billiard. Quotidien du Médecin)



Annexe 5 : point complémentaire sur la mélatonine

La mélatonine est une hormone produite dans le cerveau par l'épiphyse sous le contrôle indirect de l'horloge biologique (contrôlé par les noyaux supra-chiasmatiques) dont l'activité est ajustée au rythme jour/nuit de la lumière par la voie rétino-hypothalamique. Elle n'est synthétisée principalement que la nuit. La mélatonine exogène exerce cette même action « chronobiotique » dès l'administration de faibles doses (0,125 mg). De plus, une action promotrice du sommeil dite « soporifique » apparaît en relation dose-effet, c'est-à-dire avec l'augmentation de la dose. En France, devant l'absence de données appréciant la dangerosité du produit, la mélatonine est inscrite sur la liste II des substances vénéneuses en 2011 (arrêté du ministère de la santé du 23 septembre 2011, confirmé par le Conseil d'État no 332376 du 26 février 2014), puis exonérée à la dose de 1 mg (arrêt ministériel du 15 septembre 2015), dosage considéré comme complément alimentaire. En revanche, les doses de mélatonine à partir de 2 mg sont considérées comme pharmacologiquement actives (Conseil d'État) et correspondent à une dose médicamenteuse relevant de la seule prescription médicale (ANSM).

Dans l'Union européenne, elle est notamment autorisée avec le statut de médicament, sous forme de comprimés à libération prolongée dosés à 2 mg dans l'insomnie à partir de l'âge de 55 ans. Ces effets indésirables à long terme sont encore mal cernés.

La mélatonine a pu montrer son intérêt dans diverses indications de trouble des rythmes circadiens et de sommeil (5), dont :

- Traiter le syndrome de retard de phase, où elle fait partie des recommandations thérapeutiques (6);
- Traiter le trouble insomnie chronique mais avec une efficacité très modeste (7) ;
- Améliorer la qualité du sommeil sur un ensemble de paramètres objectifs tels que la latence d'endormissement, le temps total de sommeil et l'efficacité du sommeil notamment à partir de 3 semaines (8)

Il existe 2 formes de mélatonine pouvant être prescrites :

- La mélatonine LI (Tmax 50 min, T1/2 45 min) a prouvé son efficacité surtout sur le retard de phase avec une action soporifique rapide : diminution latence endormissement.
- La mélatonine LP (Tmax 167min, T1/2 91 min) a une libération progressive mimant une sécrétion physiologique. Elle représente une recommandation de grade A (selon la Société Française du Sommeil) chez les patients > 55 ans pour l'amélioration du sommeil à partir de 3 semaines de traitement et maintenu dans le temps (6 mois). Celle-ci est prescrite 1 à 2 heures avant le coucher.

Annexe 6 : grille PRSIMA

TITRE		
1	Titre	Le terme « overview of (systematic) review » ou « overview of meta-analysis » ou « umbrella review » ou « metareview/métarevue » apparaissent-ils dans le titre ?
RÉSUMÉ		
2	Résumé structuré	Un résumé structuré figure-t-il dans l'article ?
INTRODUCTION		
3	Contexte et rationnel de l'étude	Le rationnel et l'objectif/les objectifs de la métarevue sont-ils décrits ?
4	Objectifs	Est-il fait mention explicite de la question de recherche, avec référence aux participants, interventions, comparaisons, résultats et à la conception de l'étude (PICOS) ?
MÉTHODE		
5	Protocole et enregistrement	Un protocole de la revue existe-t-il ? Si oui, est-il accessible et à quelle adresse (internet) ? Un numéro et des informations sur l'enregistrement du protocole sont-ils fournis ?
6	Critères d'inclusion/exclusion	Les critères d'inclusion et d'exclusion de la métarevue étaient-ils rapportés (incluant les participants, les interventions, les comparateurs, et le schéma d'étude [PICOS]) ?
7	Sources d'information	Toutes les sources d'information (base de données) et la stratégie de recherche pour chacune étaient-elles détaillées (nom des sources, date de la recherche, stratégie compréhensible précise et adaptée pour les soins premiers) ? Quelle stratégie a été retenue pour explorer la littérature grise ?
8	Recherche	La stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données (y compris les limites décidées) est-elle présentée, de sorte qu'elle soit reproductible
9	Sélection des études	Le processus de sélection des études et ses détails pertinents (qui et comment) sont-ils décrits ?
10	Extraction des données	Le processus d'extraction des données issues des revues et ses détails pertinents (par qui, comment, quel type de données) sont-ils décrits ?
11	Données recueillies	Les variables pour lesquelles des données ont été recherchées sont-elles listées et définies ?
12	Risque de biais de chacune des études	Les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (spécifiant si c'est au niveau de l'étude ou du résultat) et l'utilisation de cette information dans la synthèse des données sont-elles décrites ?
13	Quantification des résultats	Les principales métriques de quantification des résultats (ex : RR, OR...) sont-elles indiquées ?
14	Synthèse des résultats	Les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études (y compris les tests d'hétérogénéité, ex : I ²) sont-ils spécifiés (le cas échéant) ?

15	Risque de biais transversal aux études	La quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (ex : biais de publication, rapport sélectif au sein des études...) est-elle décrite ?
16	Analyses complémentaires	Les méthodes des analyses complémentaires (ex. : sensibilité, en sous-groupe, méta-régression...) sont-elles détaillées (le cas échéant), en indiquant celles prévues à priori ?
RÉSULTATS		
17	Sélection des études	Le détail de la sélection des revues (nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses) ou un diagramme des flux est-il donné ? La raison d'exclusion est-elle spécifiée ?
18	Caractéristiques des études sélectionnées	Les caractéristiques de chaque revue (notamment le titre, les PICOS, le nombre d'études et les participants inclus, la durée du suivi, la période de recherche, L'évaluation de la qualité des études incluses, etc.) sont-elles décrites ?
19	Risque de biais relatif aux études	Les éléments sur le risque de biais de chaque étude sont-ils présentés (avec, si possible, une évaluation des conséquences sur les résultats) ?

20	Résultats de chaque étude	
21	Synthèse des résultats	Les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée (avec intervalles de confiance et tests d'hétérogénéité) sont-ils présentés ?
22	Risque de biais transversal aux études	Les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études sont-ils rapportés ?
23	Analyses complémentaires	Les résultats des analyses complémentaires sont-ils présentés (le cas échéant) ?

DISCUSSION		
24	Synthèse des niveaux de preuve	Les principaux résultats (et leur niveau de preuve) de chaque revue, les forces et défauts de ses preuves, et les limites sont-ils rapportés ?
25	Limites	Les limites de la méta-revue sont-elles discutées ?
26	Conclusions	Une brève interprétation des résultats de la métarevue, son implication future dans la pratique et la recherche sont-elles présentées ?

FINANCEMENT		
27	Financement	Les conflits d'intérêts et les sources de financement, s'il y en a, sont-ils déclarés et détaillés ? Le rôle des sources de financement est-il décrit ?

Score total maximal :

- Méta-analyse = 27
- Revue systématique = 22

Annexe 7 : Précisions concernant l'équation de recherche

Les MeSH (Medical Subject Headings) font référence à la terminologie adaptée du Medical Subject Headings mis à jour chaque année pour refléter les changements de la terminologie bio-médicale. Selon Pubmed, l'application du vocabulaire MeSH garantit une indexation uniforme des articles par sujet, quels que soient les mots de l'auteur.

Les articles MEDLINE sont automatiquement indexés avec les termes MeSH à l'aide d'un algorithme après leur publication (référence à la MeSH date qui est différente de la publication date).

Pour pubmed, le choix a été fait de transcrire nos mots clefs en MeSH word et les Title/Abstract afin d'augmenter la portée globale et de pouvoir capturer de nouveaux articles peut-être non encore indexé en MeSH Word.

Nous avons décidé délibérément de ne pas inclure HUMAN dans nos MeSH car non forcément référencé comme tel ni dans nos filtres PUBMED (car celui-ci étant tellement évident qu'il a tendance à être oublié dans les référencements en Mesh Word). Nous n'avons pas défini de filtre concernant le type de publication dans Pubmed sur les conseils du bibliothécaire expert de la faculté de Lyon 1.

Selon Elsevier, tout article est indexé dès lors qu'il apparaît dans la base Embase. Il est donc légitime dans Emtree de rechercher les mots correspondants aux types de publications souhaitées et de les inclure dans l'équation de recherche.

Pour embase, il existe une subtilité sur notre recherche : « epidyolex » est remplacé par « cannabidiol » mais par contre « epidiolex » est un mot-clef répertorié en tant que tel par emtree.

Annexe 8 : grille AMSTAR (Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews)

<p>1. Plan de recherche établi "a priori"</p>	<p>A- Publication et (ou) inscription du protocole d'étude à l'avance B- Description des critères d'inclusion C- Question de recherche bien ciblée (critères PICO) <i>3 critères = 4 pts, 2 critères = 3 pts, 1 critère = 2 pts, 0 critère = 1 pt</i></p>
<p>2. Sélection des études et extractions des données (≥ 2 chercheurs)</p>	<p>A- Données extraites indépendamment par au moins deux personnes B- Énoncé sur le processus de consensus pour le règlement des différends C- Résolution des désaccords conformément à la méthode établie <i>3 critères = 4 pts, 2 critères = 3 pts, 1 critère = 2 pts, 0 critère = 1 pt</i></p>
<p>3. Recherche documentaire exhaustive</p>	<p>A- Au moins deux sources électroniques utilisées B- Indications de la plage temporelle et citation des différentes bases utilisées C- Les mots clés et (ou) les termes MeSH sont indiqués et si possible la stratégie de recherche est exposée D- Recherches complétées par la consultation des tables des matières, de revues de la littérature, de manuels et de registre et par l'examen des références fournies dans les études E- Une recherche manuelle a été effectuée dans les revues <i>4 ou 5 critères = 4 pts, 3 critères = 3 pts, 2 critères = 2 pts, 1 ou 0 critère = 1 pt</i></p>
<p>4. La nature de la publication était-elle un critère d'inclusion</p>	<p>A- Les auteurs indiquent qu'ils ont cherché tous les types de publication B- Indication des critères d'exclusion sur la base du type de publication, de la langue, etc. C- Les articles rédigés dans une langue autre que l'anglais ont été traduits ou les auteurs maîtrisaient assez bien la langue du rapport D- Aucune restriction fondée sur la langue ou prise en compte des articles rédigés dans une autre langue que l'anglais <i>3 ou 4 critères = 4 pts, 2 critères = 3 pts, 1 critère = 2 pts, 0 critère = 1 pt</i></p>

<p>5. Liste des études exclues et incluses</p>	<p>A- Les études incluses sont regroupées dans un tableau/figure/liste. Une simple liste de références ne suffit pas</p> <p>B- Les études exclues sont regroupées dans un tableau/liste/figure qui sera intégré à l'article ou à un supplément</p> <p>C- Les motifs d'exclusion des études sont exposés clairement et pris sérieusement en considération</p> <p>D- Traçabilité des études incluses et exclues dans la bibliographie, les références ou le supplément de l'article</p> <p><i>4 critères = 4 pts, 3 critères = 3 pts, 2 critères = 2 pts, 1 ou 0 critère = 1 pt</i></p>
<p>6. Caractéristiques des études incluses</p>	<p>A- Les données portant sur les sujets qui ont participé aux études originales, les interventions et les résultats sont regroupés, sous forme de tableau par exemple</p> <p>B- Les auteurs précisent l'étendue des données sur les caractéristiques pertinentes des sujets des études analysées</p> <p>C- L'information fournie semble complète et exacte</p> <p><i>3 critères = 4 pts, 2 critères = 3 pts, 1 critère = 2 pts, 0 critère = 1 pt</i></p>
<p>7. Evaluation et documentation de la qualité scientifique des études incluses</p>	<p>A- Evaluation "a priori" des études incluses</p> <p>B- Qualité scientifique significative des études incluses</p> <p>C- Discussion du niveau de preuves</p> <p>D- Evaluation selon les échelles des niveaux de preuves</p> <p><i>4 critères = 4 pts, 3 critères = 3 pts, 2 critères = 2 pts, 1 ou 0 critère = 1 pt</i></p>
<p>8. Qualité scientifique des études incluses et</p>	<p>A- Les auteurs ont tenu compte de la qualité scientifique dans l'analyse et les conclusions de la revue</p> <p>B- La qualité scientifique est formulée explicitement dans les recommandations</p> <p>C- Les conclusions sont orientées vers la production de guides de pratique</p>

conclusion	<p>D- L'énoncé de consensus clinique laisse entrevoir la révision ou la confirmation des recommandations de pratique</p> <p><i>4 critères = 4 pts, 3 critères = 3 pts, 2 critères = 2 pts, 1 ou 0 critère = 1 pt</i></p>
9. Méthodes utilisées pour combiner les résultats	<p>A- Les auteurs exposent les critères d'homogénéité à partir desquels ils ont déterminé que les études analysées étaient assez semblables pour être combinées</p> <p>B- Dans le cas des résultats regroupés, les auteurs ont fait un test d'homogénéité pour s'assurer que les études étaient combinables</p> <p>C- Les auteurs ont pris acte du caractère hétérogène (ou non) des études</p> <p>D- S'il y a hétérogénéité, les auteurs ont utilisé un modèle d'effets aléatoires et (ou) vérifié si la nature des données justifiait la combinaison</p> <p>E- S'il y a homogénéité, les auteurs exposent la justification ou le test statistique</p> <p><i>4 ou 5 critères = 4 pts, 3 critères = 3 pts, 2 critères = 2 pts, 1 ou 0 critère = 1 pt</i></p>
10. Evaluation du biais de publication	<p>A- Prise en compte du biais de publication ou de l'effet tiroir</p> <p>B- Outils graphiques (diagramme de dispersion des études par exemple)</p> <p>C- Tests statistiques (Test de régression d' Egger par exemple)</p> <p><i>3 critères = 4 pts, 2 critères = 3 pts, 1 critère = 2 pts, 0 critère = 1 pt</i></p>
11. Conflits d'intérêts	<p>A- Présentation des sources de soutien</p> <p>B- Absence de conflit d'intérêt (subjectivité : peut-être faudra-t-il y aller par déduction ou fouiller quelque peu)</p> <p>C- Prise en compte ou énoncé des sources de soutien ou des conflits d'intérêts dans les principales études incluses</p>

	3 critères = 4 pts , 2 critères = 3 pts, 1 critère = 2 pts, 0 critère = 1 pt
<u>Score total maximal :</u> <ul style="list-style-type: none">- Méta-analyse = 44- Revue systématique = 36	

Cannabidiol for the treatment of crack-cocaine craving: an exploratory double-blind study. Braz J Psychiatry. oct 2021;43(5):467-76.(25)

Méthode	Essai randomisé contrôlé contre placebo double aveugle, groupe parallèle Objectif : évaluer l'efficacité du cannabidiol dans la gestion du craving du crack/cocaïne et du sevrage de cocaïne/crack Pays : Brésil
Participants	Hommes de plus de 18ans répondant aux critères DSM IV de dépendance au crack/cocaïne avec une période d'abstinence de 30 jours au maximum 31 patients randomisés : Groupe CBD (n=14), groupe Placebo (n=17) Groupes comparables
Intervention	Gélule de CBD 150mg 2x/jour soit 300mg/j pendant VS placebo (huile de maïs) Durée : 10 jours
Critère de jugement	Echelle visuelle analogique du sommeil comprenant 15 items évalués à l'état de base et à la fin du traitement
Résultats	Pas de différence significative dans les deux groupes : <ul style="list-style-type: none"> • Perturbation du sommeil : (moyenne, DS) groupe CBD : -0.73 (15.5) ; groupe placebo : -9.93 (21.2) p=0.27 • Efficacité du sommeil ; groupe CBD 3.73 (10.6) groupe placebo : -1 (11.1) p=0.37 • Supplémentation en sommeil : groupe CBD -0.64 (8) ; groupe placebo -3.5 (6.5) p=0.54
Effets secondaires	Effets secondaires : somnolence, augmentation de la durée du sommeil (5 dans le groupe CBD, 3 dans le groupe placebo, p=0.45), nausée (2 dans le groupe CBD, 1 dans le groupe placebo p=0.59), pas de différence concernant la fréquence des effets secondaires dans les deux groupes (p=0.34) Aucun effet secondaire sérieux rapport
Conflit d'intérêt	Pas de conflit d'intérêt
Biais	Domaine 1 : Randomisation peu claire

Freeman TP, Hindocha C, Baio G, Shaban NDC, Thomas EM, Astbury D, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. Lancet Psychiatry. oct 2020;7(10):865-74. (34)

Méthode	Etude monocentrique de Phase IIa randomisée contrôlée en double aveugle, groupes parallèles Objectif : Etudier l'effet du CBD comme traitement du trouble de l'usage du cannabis Pays : Royaume-Uni
Participants	Patients de plus de 18ans répondant aux critères DSM5 du trouble de l'usage du cannabis Phase I : 107 patients enrôlés, 48 patients randomisé en 4 bras (1 :1 :1 :1) (placebo=12, CBD 200mg=12, CBD 400mg= 12, CBD 800mg = 12) Phase II : 70 patients randomisés en 3 bras après analyse intermédiaire (1 :1 :1) (placebo=23 CBD 400mg= 24, CBD 800mg=23) 70 patients analysés en analyse finale, 48 patients en analyse intermédiaire Groupes comparables
Intervention	Gélules de Cannabidiol pour doses 200mg/j, 400mg/j ou 800mg/j VS placebo 2 gélules 2x/j pendant 4 semaines
Critère de jugement	Questionnaire PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) évalué à l'état de base, Semaine1, Semaine2, Semaine3, Semaine4, Semaine6, Semaine12, Semaine16
Résultats	Augmentation du PSQI dans le groupe 400mg pendant la période de traitement (0.84 IC95%[0.15 ; 1.57]) et pendant la période de suivi (0.55 95%IC [0.21 ; 0.92]) VS placebo indiquant un sommeil de moins bonne qualité
Effets secondaires	Plus d'effets secondaires légers dans les groupes CBD (CBD 200mg RR=1.24 95%IC [1.14, 2.09] ; CBD 400mg RR= 1.39 95%IC [0.91,2.14] ; CBD 800mg RR=1.19 95%IC [0.77, 1.86]) Pas de différence entre les groupes concernant les effets secondaires modérés Pas d'effets secondaires sérieux rapportés
Conflits d'intérêts	Pas de conflit d'intérêt Financement publique par le Conseil Médical de recherche britannique (UK medical research council)
Biais	Faible risque de biais

Effects of Hemp Extract on Markers of Wellness, Stress Resilience, Recovery and Clinical Biomarkers of Safety in Overweight, But Otherwise Healthy Subjects. *J Diet Suppl.* 2020;17(5):56186. (26)

Méthode	Essai randomisé contrôlé contre placebo double aveugle, groupe parallèle Objectif de l'étude : Déterminer les effets d'un extrait d'huile de chanvre contenant du CBD sur la résilience au stress, la récupération, l'humeur, l'affect, la composition corporelle et les marqueurs cliniques de sécurité chez des sujets en surpoids mais en bonne santé. Pays : Etats-Unis
Participants	Hommes et femmes de 18ans à 55 ans en surpoids 68 patients randomisés, 65 analysés. CBD : n=33, Placebo : n= 32 Groupes comparables
Intervention	Huile de chanvre délivrant 15mg/j de CBD VS placebo (huile d'olive) pris au petit-déjeuner Durée : 6 semaines
Critère de jugement	Echelle visuelle analogique (VAS) concernant : la quantité de sommeil, la qualité du sommeil, le sentiment d'être reposé au réveil Visites à 0, 3 et 6 semaines
Résultats	Amélioration significative de l'échelle visuelle analogique concernant la qualité du sommeil dans le groupe CBD ($p=0.005$, $ES=0.54$) Amélioration significative de l'échelle visuelle analogique concernant la quantité du sommeil dans le groupe CBD ($p=0.01$, $ES=0.58$) Tendance ($0.5 < p < 0.10$) à l'amélioration de l'échelle visuelle analogique concernant la quantité du sommeil dans le groupe placebo ($p=0.06$, $ES=0.47$) et de l'échelle visuelle analogique concernant la qualité du sommeil dans le groupe placebo ($p=0.09$ $ES=0.37$) Pas de différences significatives entre les groupes concernant la quantité de sommeil (IC95% : (-5.0, 16.4) et la qualité du sommeil (IC95% : (-8.1, 15.0)
Effets secondaires	Pas d'effets secondaires sérieux rapportés
Conflits d'intérêts	Financement par CV science (entreprise commercialisant le +PlusCBD utilisé dans l'étude)
Biais	Faible risque de biais

Cannabidiol treatment in hand osteoarthritis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain. 1 juin 2022;163(6):1206-14.(29)

Méthode	<p>Essai monocentrique randomisé contrôlé contre placebo en double aveugle, en groupe parallèle</p> <p>Objectif : étudier l'effet antalgique et la sécurité du CBD comme traitement adjuvant dans le contrôle de la douleur chez des patients souffrant d'arthrose de la main et de rhumatisme psoriasique</p> <p>Pays : Danemark</p>
Participants	<p>Patients âgés de plus de 18ans souffrant de rhumatisme psoriasique ayant une EVA> 30/100mm dans les dernières 24H</p> <p>136 randomisés en deux bras (CBD n=70 ou placebo n=66) ; 129 patients analysés</p> <p>Groupes comparables</p>
Intervention	<p>Comprimé de CBD dosé à 10mg 1X/jour pendant 2 semaines puis 2x/j pendant 2 semaines puis 3x/J pendant 8 semaines VS placebo</p> <p>Durée: 12 semaines au total</p>
Critère de jugement	<p>Questionnaire PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index), évalué à l'état de base et après 12 semaines de traitement</p>
Résultats	<p>Pas de différence significative dans les groupes ni entre les groupes</p> <p>Pas de différence intra-groupe : CBD : 0.13 (-0.7 – 0.83) placebo : 0.84 (-0.28, 1.96)</p> <p>Pas de différence inter-groupe : -0.71 (-1.99 ; 0.55) p=0.27</p>
Effets secondaires	<p>59 patients rapportant des effets secondaires (33 dans le groupe CBD, 26 dans le groupe placebo) 8 manifestations ORL dans le groupe CBD VS 0 dans le groupe placebo ; 3 manifestations cutanées dans le groupe CBD VS 0 dans le groupe placebo</p>
Conflits d'intérêts	<p>aucun rapport</p> <p>Financement par la société danoise du psoriasis, société danoise de rhumatologie, l'université d'Aalborg et l'hôpital d'Aalborg</p>
Biais	<p>Domaine 2 : analyse prévue en ITT mais analysée en per-protocole- plus de perdus de vue groupe placebo (68/70 CBD et 61/66 placebo)</p>

Effects of Cannabidiol on Exercise Physiology and Bioenergetics: A Randomised Controlled Pilot Trial. *Sports Med Open*. 2 mars 2022;8(1):27.(28)

Méthode	<p>Etude pilote contrôlée contre placebo randomisée en double aveugle en cross-over</p> <p>Objectif : étudier l'effet d'une dose de CBD sur la réponse physiologique et psychologique d'un exercice aérobie</p> <p>Pays : Australie</p>
Participants	<p>Hommes sains sportifs âgés de 18 à 45 ans</p> <p>10 patients randomisés, 9 patients analysés</p> <p>Age: 33 (8) (24–43) (médiane, écart interquartile, étendue)</p> <p>Critères d'inclusion et de non-inclusions définis</p>
Intervention	<p>Solution orale de CBD synthétique 100mg/mL en huile MCT, dose délivrée 300mg/prise (triglycéride à chaîne moyenne) VS placebo en huile MCT, administré 1h30 avant l'exercice</p> <p>Deux sessions d'exercice aérobie réalisées 1h30 après le traitement (RUN1) et 3h00 après le traitement (RUN2)</p> <p>Durée : 1 jour</p>
Critère de jugement	<p>Echelle de Likert (-5 à +5) sur le sommeil le lendemain matin de la session d'exercice aérobie</p>
Résultats	<p>Pas de différence significative entre les groupes : (Placebo = 3.3 ± 0.2, CBD = 3.4 ± 0.7; Cohen's d_z = 0.195, 85% CI's: -0.319, 0.709)</p>
Effets secondaires	<p>pas d'effets secondaires sérieux rapportés lors de l'étude</p>
Conflits d'intérêts	<p>Lambert initiative for cannabinoids therapeutics (fond philanthropique finançant la recherche pour les cannabinoïdes médicaux auprès de l'université de Sydney)</p> <p>Financement : Lambert initiative for cannabinoids therapeutics</p>
Biais	<p>Domaine 2 : analyse en ITT annoncée mais analysée en en per-protocole car 1 participant n'a pas fourni ses résultats sur le sommeil</p> <p>Domaine 3 : 1 participant sur les 9 inclus n'a pas répondu donc biais attrition important proportionnellement (11%)</p>

No Acute Effects of Cannabidiol on the Sleep-Wake Cycle of Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. Front Pharmacol. 2018;9:315.(23)

Méthode	Essai randomisé contrôlé contre placebo en cross-over en double aveugle Objectif : Evaluer l'effet de dose anxiolytique (CBD 300mg) de CBD sur le cycle veille-sommeil de sujet sains Pays : Brésil
Participants	26 patients randomisés en deux groupes (groupe 1 : placebo – CBD ; groupe 2 : CBD – placebo) n=26 ; 12M, 14F, Age moyen=29.3 (8.5), IMC = 24.6 (3.1)
Intervention	Capsule de Cannabidiol 300mg VS Placebo (capsule d'huile de maïs) Durée : 2 semaines
Critère de jugement	Evaluation du sommeil par polysomnographie (30 min après ingestion CBD ou placebo) 2 sessions d'enregistrement de polysomnographie de 8H à deux semaines d'intervalles,
Résultats	Pas de différences significatives entre les groupes concernant les paramètres de la polysomnographie (p>0.05)
Effets secondaires	Pas d'effets secondaires graves rapportés
Conflits d'intérêts	Certains auteurs ont des liens d'intérêts avec BSPG-Pharm Certains des auteurs possèdent un brevet sur le CBD, "Fluorinated CBD compounds, compositions and uses thereof"
Biais	Domaine 1 randomisation : processus d'allocation partiellement randomisé, pas de randomisation centralisée

Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, et al.

Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain : Results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia*. 2004;59(5):440-52.(32)

Méthode	Etude expérimentale en cas unique (SCED) puis essai clinique randomisé contrôlé contre placebo en double aveugle Pays : Royaume-Uni
Participants	34 Patients de plus de 18ans souffrant de douleur chronique résistante aux traitements de première intention 11M (31.4%), 23F (68.6%) Age moyen = 46.3 (10.8) 34 patients en phase I ; 24 patients en phase II
Intervention	Spray sublingual contenant 2.5mg de CBD/dose ou 2.5mgTHC + 2.5mg CBD ou 2.5mg THC ou placebo Phase 1 : Evaluation de l'état de base pendant deux semaines, puis étude ouverte avec titration de THC+CBD pendant deux semaines Phase 2 : SI amélioration des paramètres évalués : Essai randomisé contrôlé contre placebo en cross-over pendant 8 semaines. Traitement assigné aléatoirement chaque semaine (THC ou CBD ou placebo ou THC+CBD) Durée : 12 Semaines au total/ prise bras CBD 8 semaines
Critère de jugement	Evaluation du sommeil en quantité (heures) et en qualité (bon, moyen, mauvais) chaque nuit pendant 12 semaines
Résultats	Amélioration de la qualité du sommeil avec le CBD, le THC ou le THC+CBD VS placebo (36.9% [47.9, 28.6] ; 42.9% [57.2, 35.7] ; 55.4% [78, 34.5] ; 17% [35.7, 3.6] (mediane, écart interquantile, étendue) Pas de différences significatives concernant la quantité de sommeil (CBD : 6.4(1.4) ; THC+CBD : 6.8 (1.3) ; THC : 6.7(1.3) ; placebo : 6.3(1.6))
Effets secondaires	Xérostomie, somnolence, euphorie
Conflits d'intérêts	Financement partiel par GW pharmaceuticals (principal producteur de cannabis médical au monde)
Biais	ROBiNT : validité interne 10/14, Validité externe11/16 Randomisation centralisée, double aveugle, pas de période de « Wash-out » Donnée manquante quant à l'état de base concernant l'évaluation du sommeil, petit échantillon

A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. CNS Drugs. nov 2018;32(11):1053-67. (31)

Méthode	<p>Etude de phase I contrôlée randomisée en double aveugle</p> <p>Objectif : Evaluer la sécurité et la tolérance du CBD et examiner l'effet de l'alimentation sur la pharmacocinétique du CBD</p> <p>Pays : Pays bas</p>
Participants	<p>Patients sains âgés de 18 à 45ans</p> <p>56 patients enrôlés en 3 bras :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose unique ascendante : 32 patients : CBD 1500mg (n=6), CBD 3000mg (n=6), CBD 4500mg (n=6), CBD 6000mg (n=6), Placebo (n=8) • Dose multiple : 24 patients répartis en 3 groupes : CBD 750mg (n=9), CBD 1500mg (n=9), placebo (n=6) • Bras « Food effect » : 20 patients sélectionnés du bras Dose unique ascendante
Intervention	<p>Solution orale de CBD epidiolex 100mg/mL.</p> <p>dose unique : 1500, 3000, 4500, 6000 (en mg)</p> <p>Doses multiples : 750 2x/j et 1500 2x/j (en mg)</p> <p>Durée : 7 jours</p>
Critère de jugement	<p>Echelle numérique d'évaluation de la perturbation du sommeil (Sleep disruption NRS)</p>
Résultats	<p>Pas de différences concernant le sommeil selon les auteurs (résultats non disponibles)</p>
Effets indésirables	<p>Doses uniques : Pas d'EI rapporté</p> <p>Doses multiples : EI dose dépendant (% 750/1500 mg x2) : diarrhées (44 /89), nausées (33/ 56), céphalée (44 /44), vertiges (0/ 33)</p> <p>Considérés comme mineur ou sévérité modérées pour les auteurs</p>
Biais	<p>Non analysable car données manquantes</p>

Topical Cannabidiol (CBD) After Total Knee Arthroplasty Does Not Decrease Pain or Opioid Use: A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. J Arthroplasty. sept 2022;37(9):1763-70.(24)

Méthode	Essai prospectif randomisé contrôlé contre placebo en double aveugle groupe parallèle Objectif de l'étude : Analyser les effets antalgiques du CBD topique après chirurgie de prothèse totale de genou Pays : Etats-Unis	
Participants	Patients arthrosiques bénéficiant d'une prothèse totale de genou 89 randomisés dans 4 bras (1 :1 :1 :1) (CBD, Huiles essentielles (HE), CBD+HE, Placebo) 80 patients analysés Caractéristiques comparables	
Intervention	CBD topique 300mg/ounce (+/- 10mg/mL), trois applications par jour pendant 14 jours VS placebo ou CBD + huiles essentielles ou Huiles essentielles Durée : 14 jours de traitement	
Critère de jugement	Echelle d'évaluation numérique du sommeil (Sleep NRS) mesurée en Préopératoire, J0, J1, J2, J7, J14 , 6 ^{ème} semaine post-opératoire	
Résultats	<p>Résultats : Pas de différences significatives entre les groupes</p> <p>NRS préopératoire : CBD 57.8(23.2), HE 60.4(18.0), HE+CBD 52.8(21.9), Placebo 58.2 (23.3) p=0.676</p> <p>NRS J0 : CBD 52.6(23.0) HE 51.8 (19.7) HE+CBD 39.5 (26.3) Placebo 36.5 (25.3) p = 0.76</p> <p>NRS J1 CBD 43.7 (26.6), HE 41.9(20.3) CBD+HE 44.5 (26.0) Placebo 43.9(26.4) p= 0.994</p> <p>NRS J2 CBD 55.6(24.4) HE 56.5(26.8) CBD+HE 48.4(12.9) Placebo 69.4(22.1) p=0.068</p> <p>NRS J7 CBD 63.4(27.9) HE 53.0(25.5), CBD+HE 51.4(18.2), Placebo 48.1 (27.7) p=0.293</p> <p>NRS J14 CBD 61.0(24.3) HE 54.0(26.5) CBD+HE 50.0(18.7) Placebo 59.5(23.2) p = 0.357</p> <p>NRS J42 CBD 61.4(24.3) HE 61.7(21.2) CBD+HE 60.2 (22.3) Placebo 56.1(27.3) p=0.919</p>	
Effets secondaires	Réaction cutanée au site d'application CBD 1 (5.26%) Placebo 1 (4.76%) p=0.860	
Conflits d'intérêts	Financement en partie réalisée par Wildflower Wellness (entreprise commercialisant du CBD en ligne)	
Biais	Faible risque de biais	

Méthode	Essai de phase II/III randomisé, contrôlé contre placebo en double aveugle groupe parallèle Objectif : Evaluer l'efficacité du cannabidiol dans le trouble comportemental en sommeil paradoxal (REM sleep disorder) chez des patients atteints de la maladie de parkinson Pays : Brésil
Participants	Patients souffrant de la maladie de parkinson avec un trouble comportemental en sommeil paradoxal objectivé en polysomnographie 36 patients randomisés en deux groupes (1 :1) CBD n=20, placebo n=16, 33 patients analysés
Intervention	Capsule de CBD dosée à 75mg, 150mg. 75mg/jour pendant 7 jours puis 150mg/j pendant 7 jours et 150mgx2/jour pendant 10 semaines après le diner Durée : 12 semaines au total
Critère de jugement	Evaluation de la qualité du sommeil via PSQI à l'état de base et après 4, 8 et 12 semaines de traitement Evaluation de la quantité et qualité du sommeil via polysomnographie à l'état de base et après 12 semaines de traitement Evaluation de la satisfaction du sommeil par échelle numérique cotée de 0 à 10
Résultats	Pas de différence significative entre les groupes pour l'évaluation du PSQI (état de base : CBD 7.65 (3.02) placebo 9(2.93) p=0.382) S4 CBD 5.59 (3.12) Placebo 7.5 (3.29) p=0.074 ; S8 CBD 5.38 (2.7) placebo 6.56 (3.08) p= 0.147 ; S12 CBD 4.69 (1.92) placebo 6.5 (3.85) p=0.239 Pas de différence significative concernant les paramètres polysomnographiques Différence significative entre les groupes concernant la satisfaction du sommeil entre la 4 ^{ème} semaine et la 8 ^{ème} semaine (S4 CBD 7.89 (1.24) placebo 6.92 (1.47) p=0.049 ; S8 CBD 8.14 (1.23) placebo 7.18 (1.22) p=0.038)
Effets secondaires	EI les plus fréquents dans le groupe CBD : somnolence (1), tristesse (2), douleur épigastrique (1), maux de tête (1) Plus d'effets secondaires dans le groupe placebo lors de la 4 ^{ème} semaine (p=0.001)
Conflits d'intérêts	Pas de conflit d'intérêt rapporté
Biais	Domaine 2 protocole annonce analyse ITT mais analyse per-protocole réalisé car 3 patients perdus de vue car non pas rempli leur agenda sommeil (n=20 groupe CBD) Domaine 5 mesures multiples du critère de jugement (baseline, 2 ^{ème} , 4 ^{ème} , 8 ^{ème} , 12 ^{ème} semaine) donc probabilité d'avoir un p < 0.05 important

Possible effet hypnotique du cannabidiol sur le corps humain. Etude préliminaire 1979 (21)

Méthode	Type : essai en cross over en double aveugle type Etude expérimentale en cas unique (SCED) Objectif : effet CBD sur sommeil Pays : Brésil
Participants	15 adultes sains avec une plainte d'insomnie Pas de tableau comparant les caractéristiques initiales
Intervention	Dose unique CBD 40, 80 ou 160 mg vs placebo (glucose) vs Nitrazépam 5 mg Durée : 1 semaine d'intervalle entre chaque dose unique
Critère de jugement	Questionnaire adapté de Bloomfield et al
Résultats	Pas de différence sur induction du sommeil Différence sur la durée du sommeil CBD 160 mg en comparaison à placebo (temps de sommeil >7 heures 10/15 groupe CBD 160 vs 6/15 placebo, $p < 0.05$) : plus grande durée du sommeil
Effets secondaires	Pas d'effets indésirables rapporté
Conflits d'intérêts	Pas de conflit d'intérêt déclaré
Biais	Risque de biais 5.3 : Multiples comparaisons des données pouvant favoriser la probabilité d'avoir une différence significative ROBiNT : validité interne : 8/14, validité externe : 11/16 total : 19/30

TITRE : Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. Clin Rehabil. févr 2003;17(1):21-9. (30)

Méthode	Type : Etude expérimentale en cas unique (SCED) randomisé contrôlé contre placebo en double aveugle Objectif : déterminer l'efficacité des extraits de cannabis médical et ses effets secondaires chez des patients souffrant de douleur neuropathique résistante. Durée : 2 semaines de phase ouverte, puis 8 semaines en aveugle Pays : Royaume-Uni Phase I : phase ouverte pendant 2 semaines THC+CBD dose initiale 20mg/70min, puis titration Phase II : 4 phases de 2 semaines avec THC et/ou CBD ou placebo en double aveugle
Participants	Patients souffrant de douleur neuropathique (SEP, lésion spinale, lésion du plexus brachial) 24 patient enrôlés, 21 en phase I, 20 patients en phase II (10M, 10F, âge moyen 48ans)
Intervention	Spray sublingual de CBD délivrant 2.5mg par pulvérisation, dose journalière maximale : 120mg/j ou THC 2.5mg, dose max 120/j, ou THC+CBD 2.5mg/dose dose max 120/j, ou placebo
Outcome	Evaluation du sommeil par Echelle visuelle analogique, chaque nuit pendant 10 semaines, moyenne du 8 ^{ème} jour au 14 ^{ème} jour de chaque période de deux semaines)
Résultats	Pas de différence entre le groupe CBD (57.9, (25.1)) et placebo (59.0 ,(24.4)) p>0.05 Amélioration de l'échelle visuelle analogique concernant le sommeil dans le groupe THC+CBD (65.3, (22.6)) VS placebo (59.0(24.4)) p<0.05 Analyse statistique : T-test apparié
Effets secondaires	Effets secondaires : Pas d'effets secondaires sérieux rapportés 33% des patients pour le CBD VS 48% des patients pour le placebo
Conflits d'intérêts	Conflits d'intérêts avec GW pharmaceuticals Financement : GW pharmaceuticals
Biais	ROBiNT : Validité interne 10/14, Validité externe 9/16

Annexe 10 : Point complémentaire concernant le Cannabis

Botanique et taxonomie

Cannabis sativa appartient à la famille des Cannabaceae, famille qui comprend 12 genres et 102 espèces notamment le houblon et le bleu santal. La classification dans ce genre est encore discutée. Une différenciation est faite entre différentes variétés, var. Sativa, var. Indica et var. Ruderalis. (43)

Les variétés indica et sativa diffèrent dans les caractéristiques de leurs feuilles. Les feuilles de la variété sativa sont plus petites et plus fines, alors que celles de la variété indica sont plus larges, plus sombres. Les plantes de la variété indica sont généralement plus petites et trapues. Les plantes de la variétés sativa contiennent généralement plus de D9-THC et moins de CBD que la variété indica.(43)

Sur la base des teneurs en tétrahydrocannabinol (THC) et en cannabidiol (CBD), différents types de chanvre peuvent être décrit : (44)

- Le chanvre type « résine » à forte teneur en THC (>1%) et dépourvu de CBD, s'observe avec tous les types de chanvre croissants dans les zones climatiques plus chaudes, ratio THC/CBD > 1. C'est le cannabis au sens large du terme, classé comme stupéfiant et illégal.
- Le chanvre type « fibre » à très faible teneur en THC et teneur élevée en CBD (THC< 0.2%, souvent <0.1% pour la majorité des variétés textiles sélectionnées), ratio THC/CBD < 1. Il s'agit du chanvre industriel et du chanvre destiné à la production de CBD.
- Le chanvre type « intermédiaire » à forte teneur en THC et en CBD, ratio THC/CBD proche de 1.

La concentration du D9-THC est plus importante chez les plantes femelles, ce sont les inflorescences femelles qui sont consommées sous forme d'herbe.

Usage et réglementation en France

Le chanvre « à résine »

Le cannabis est souvent consommé sous forme d'herbe (également appelée marijuana, ou « beuh ») ou de résine (également appelée haschich ou « shit »). Le cannabis représente la substance illicite la plus consommée en France.

- L'herbe : il s'agit des sommités florales. L'herbe est la forme classique de la drogue, elle est fréquemment fumée mélangée à du tabac.
- La résine ou haschich : la résine est obtenue par extraction des glandes sécrétoires des fleurs appelées trichomes. La résine est fumée mélangée au tabac. Cette forme est moins consommée que l'herbe

- L'huile de cannabis : c'est une forme plus concentrée de cannabis (THC>50%). Elle est obtenue après extraction de la résine grâce à des solvants.

Ces dernières décennies, les teneurs en THC ne cessent de croître. En France, le taux moyen de THC était de 13% en 2020. Cependant certaines sommités de variétés sélectionnées peuvent atteindre des teneurs jusque 15 à 30 %.(45). . La teneur moyenne en THC de la résine de cannabis a été multiplié par deux en dix ans, pour passer de 12,3 % en 2011 à 26,7 % en 2020 (45,46)

Selon un rapport de l'OFDT en 2021 (47), « 47,3 % des adultes âgés de 18 à 64 ans déclarent avoir déjà consommé du cannabis au cours de leur vie. Le cannabis est la première substance illicite consommée par les adolescents. En 2021, 9,1 % des adolescents en classe de troisième déclaraient avoir déjà consommé du cannabis. On dénote un écart de presque 5 points entre les filles et les garçons de 3^e.) »(48)

Le chanvre « à fibre » réglementation de la culture en France

Le code de la santé publique (Article R5132-86, I)(49) précise que « sont interdits la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi :

1° du cannabis de sa plante et de sa résine, des produits qui en contiennent ou de ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine,

2° Les tétrahydrocannabinols, naturels ou synthétiques, leurs esters, éthers, sels ainsi que les sels des dérivés précités et les produits qui en contiennent » (49).

Le même article prévoit l'autorisation « de la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale des seules variétés de *Cannabis sativa L.*, dont la teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol n'est pas supérieure à 0,30 % et qui sont inscrites au catalogue commun des variétés des espèces de plantes agricoles ou au catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France ». Cette autorisation concerne notamment le chanvre destiné aux produits isolants, textiles, fabrication de papier, huile de graines à visée cosmétique ou alimentaire.

Le décret N°2013-473 du 5 juin 2013 (50) modifie cet article du code de santé publique en autorisant toutes les opérations (« fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre,

de cession, d'acquisition ou d'emploi ») concernant les médicaments contenant du cannabis bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Les médicaments bénéficiant de l'AMM en France sont :

- Le Sativex®(THC/CBD) a une indication dans le cadre de la spasticité due à une sclérose en plaques chez des patients adultes résistants aux autres traitements antispastiques et chez qui ont présenté une amélioration cliniquement significative pendant un traitement initial (SMR faible, ASMR V : absence)
- L'Epidyolex®(CBD) à une indication dans le cadre de convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet, après échec des traitements standards et en association à un autre traitement antiépileptique.

(SMR important, ASMR IV mineur)

- Le Marinol® (Dronabinol soit THC synthétique) a une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France pour des douleurs neuropathiques centrales et périphériques résistantes aux traitements de premières intentions

L'Assemblée nationale a autorisé l'expérimentation de l'usage de cannabis en octobre 2019.

L'ANSM a lancé l'expérimentation du cannabis à usage médical fin mars 2021 pour une durée de 2 ans. Cinq indications thérapeutiques ont été retenues par le comité scientifique :

- « Les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles (médicamenteuses ou non) »
- « Certaines formes d'épilepsies sévères et pharmaco-résistantes »
- « Certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ses traitements »
- « Situations palliatives »
- « Spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central »

Les médicaments à base de cannabis disponibles durant l'expérimentation ne sont pas des spécialités pharmaceutiques. Ils ne bénéficient donc pas d'AMM et ne sont pas sous ATU. Il s'agit de médicaments stupéfiants répondants aux référentiels pharmaceutiques.

La vente de fleurs et de feuilles de cannabis ayant un taux de THC < 0.3% a été interdite par arrêté le 30 décembre 2021. Cet arrêté a été annulé par le conseil d'état en janvier 2022 estimant que le « Le

CBD n'a pas d'effet psychotrope et ne provoque pas de dépendance » et que « Le CBD ne crée pas de risque pour la santé publique justifiant une interdiction générale et absolue » (51)

Par l'intermédiaire d'un communiqué paru en mars 2022, l'Académie nationale de Médecine et l'Académie Nationale de Pharmacie, rappelle que « l'expérimentation en cours visant à justifier l'usage thérapeutique du cannabis déroge aux exigences méthodologiques, sécuritaires et éthiques qui régissent l'évaluation de tout candidat médicament ». (52) Les médicaments à base de cannabis disponibles pendant l'expérimentation ayant été dispensés d'essais cliniques randomisés, la seule méthode fiable permettant d'établir un rapport bénéfice/risque.

Ainsi les Académies de médecine et de pharmacie (52) :

- « Estiment indispensable que les autorités réglementaires (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire du Médicament et des produits de santé et Haute Autorité de Santé) puissent, le moment venu, analyser en toute indépendance scientifique les données du (ou des) essai(s) clinique(s) afin de pouvoir, comme elles le font habituellement pour tout médicament, déterminer la balance bénéfices/risques ainsi que le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu pour les patients ; »
- « Recommandent, en cas de mise à disposition du cannabis à des fins thérapeutiques, que le suivi des effets indésirables et des cas d'abus et/ou de détournement d'usage soit assuré, comme il est de règle, par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance et Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance »

Composition chimique

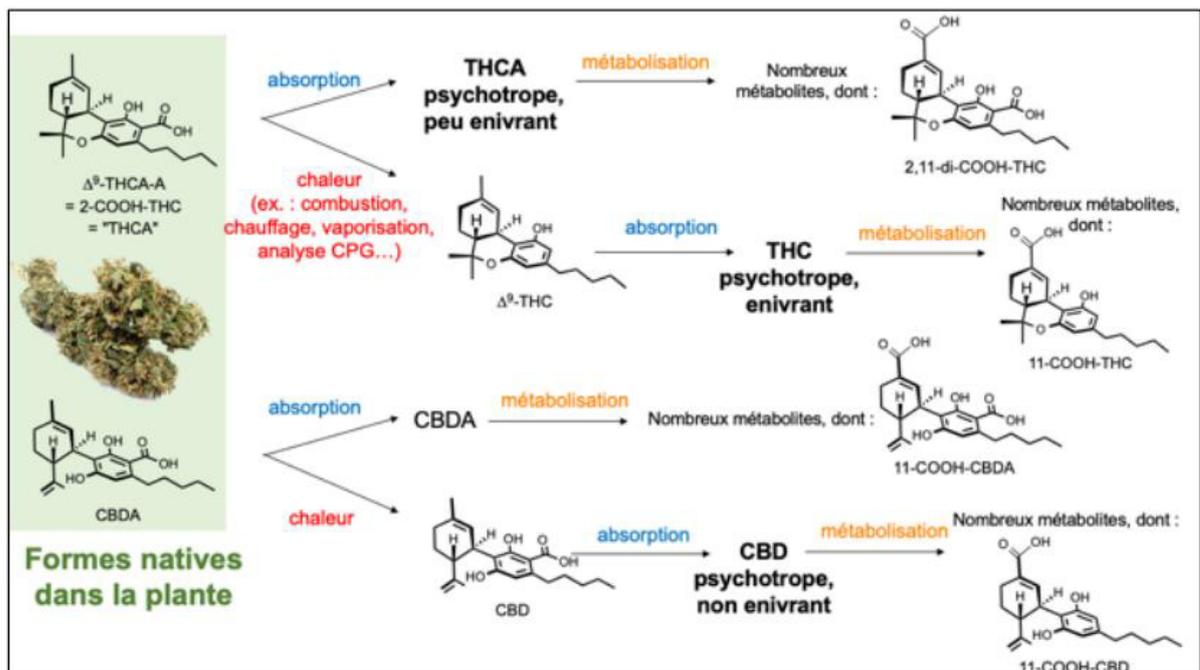
Des centaines de composants différents ont été isolés du chanvre : les composés azotés, les acides aminés, les protéines, les enzymes, les glycoprotéines, les hydrocarbures, les alcools simples, les aldéhydes, les cétones et les acides, les acides gras, les esters et les lactones simples, les stéroïdes, les terpènes, les phénols non-cannabinoïdes, les flavonoïdes, les vitamines et les pigments.

Nous allons détailler les composés terpénoïdes non spécifiques du cannabis et des composés terpénophénoliques connus sous les noms de cannabinoïdes. Ce sont les constituants les plus intéressants d'un point de vue pharmacologique.

Les cannabinoïdes

Des centaines de phyto-cannabinoïdes sont connus, ils sont divisés en 10 sous-classes (53–55). Les principaux sont :

- Le cannabigerol (CBG) et son précurseur l'acide cannabigerolique (CBGA), c'est le premier cannabinoïde produit dans la voie de synthèse des cannabinoïdes. Il est le précurseur des acides Δ^9 -tétrahydrocannabinolique, présent en quantité faible dans la plante.
- Le cannabidiol (CBD) et son acide cannabidiolique (CBDA), 7 cannabinoïdes de type-CBD sont identifiés avec des chaînes carbonées plus ou moins longues. Ce sont les cannabinoïdes les plus importants en quantité dans le chanvre à fibre.
- Delta-9-Tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) et son acide tétracannibinolique (THCA). Neuf THC type de cannabinoïdes identifiés avec des chaînes carbonées plus ou moins longues. C'est le composant le plus étudié du cannabis. C'est lui qui est essentiellement lié à l'activité psychotrope du cannabis.
- Delta-8-Tétrahydrocannabinol (Δ^8 -THC) : un produit de dégradation du THC, moins actif que le Δ^9 -THC. Une étude in vivo chez l'animal et une étude clinique laissent supposer que le Δ^8 -THC serait un antiémétique beaucoup plus puissant que le Δ^9 -THC (56) (57)
- Cannabinol (CBN) et cannabindiol (CBND) ce sont des produits de dégradation de Δ^9 -THC et du CBD



Dans la plante, les phytocannabinoïdes sont sous la forme acide (orné d'un groupement carboxyle) : CBDA, THCA, CBGA. La forme acide des phytocannabinoïdes semble dépourvue d'activité psychotrope chez l'homme et chez l'animal (58) dû à un manque d'affinité avec le récepteur CB1 (59). La décarboxylation (élimination de la fonction acide : THCA → THC, CBDA → CBD..) des phytocannabinoïdes a lieu à une température de 98 à 200°C et est d'autant plus plus rapide que la température est élevée : une décarboxylation complète prend 4h à 98°C, et est instantanée à 200°C.

Les non cannabinoïdes

Les hydrocarbures terpéniques et leurs dérivés oxygénés surtout responsables de l'odeur et de l'arôme du cannabis. L'odeur du cannabis résulte de plus de 140 terpénoïdes différents . Les terpènes varient d'une variété de cannabis à une autre. Une étude a prouvé l'activation des récepteurs CB1 par les terpénoïdes. (60). Certaines hypothèses étayent la possibilité que les terpénoïdes peuvent modifier l'action des cannabinoïdes par « effet entourage », toutefois il n'existe aucune donnée probante. (58)

Pharmacologie

Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde est un système de signalisation lipidique. Il est présent chez tous les vertébrés. Il est impliqué dans la régulation de l'homéostasie du corps humain. Ses rôles allégués sont multiples : le développement et la plasticité neuronale, la fonction immunitaire, la régulation de l'appétit, l'inflammation, le métabolisme, la fonction cardiovasculaire, le développement osseux, la fertilité, la cognition, la nociception, la mémoire, le sommeil, la régulation des émotions, la régulation énergétique. Il a un rôle important dans le développement du système nerveux central et dans la réponse au stress endogène ou exogène. (59–61) (62) (63)

La dérégulation du système endocannabinoïde est associée à des situations physiopathologiques. On retrouve par exemple une surexpression de certains récepteurs dans des pathologies cardiaques, hépatiques, métaboliques, ou en cas d'inflammation. Certaines hypothèses semblent impliquer une dérégulation du système endocannabinoïde dans certaines pathologies psychiatriques ainsi que certaines pathologies neuro-dégénératives. (64,65) (66) (67) (68) (69)

Par exemple, des imageries PET-SCAN réalisées avec un ligand spécifiques des récepteurs CB1r [11C]OMAR chez des patients souffrant de PTSD, ont mis en évidence une fixation plus importante du ligand au niveau cérébral ainsi que des concentrations plasmatiques d'Anandamide plus faible chez les patients souffrant de PTSD.(64)

Des études post-mortem réalisées chez des adultes alcooliques suicidés, ont mis en évidence une élévation des concentrations d'endocannabinoïdes et de récepteurs CB1 dans le cortex dorsolatéral préfrontal chez les patients alcooliques suicidés vs alcooliques chronique.(67) D'autres études suggèrent l'implication du système endocannabinoïde dans le comportement suicidaire (67) (68) (70)

1.

Le système endocannabinoïde est composé de :

- Récepteur CB1 et CB2. Le récepteur CB 1 est ubiquitaire. Il est retrouvé dans le cœur, le foie, poumons, rein, os, yeux, tissu adipeux. Il est présent en forte densité dans le système nerveux central et périphérique. Le récepteur CB2 est également présent dans le système nerveux central et cardiovasculaire mais en plus faible densité. Le récepteur CB2 est plus spécifiquement retrouvé dans les leucocytes, la rate, l'os et les cellules hépatiques. (59) (63) (62)
- Des ligands des récepteurs CB1 et CB2 : les endocannabinoïdes. Les deux molécules les plus étudiées sont N-arachidonoyl-éthanolamine (« l'anandamide ») et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG)(59) (60)
- Des enzymes de synthèse et de transport des endocannabinoïdes : la N-acyltransférase, la phospholipase D, la phospholipase C- β et la diacylglycérol lipase (DAGL); (59)
- Des enzymes de dégradation des endocannabinoïdes : l'hydrolase des amides d'acides gras (FAAH) et la monoacylglycérol lipase (MAGL)

Les endocannabinoïdes sont fabriqués « sur demande » (p. ex. en réponse à un potentiel d'action dans les neurones) au niveau des terminaisons post-synaptiques. Ces endocannabinoïdes anandamide (AEA) et (2-AG) se répandent de façon rétrograde vers les terminaisons présynaptiques. ce qui modifie la transmission synaptique. (43)

Voie d'administration

Cannabis fumé

C'est le mode de consommation de plus utilisé du cannabis. Le cannabis est mélangé au tabac ou non. L'inhalation de cannabis fumé provoque une absorption rapide, quelques minutes suffisent pour obtenir une concentration max Cmax du THC. La biodisponibilité du cannabis est de 2 à 56% par la voie fumée mais varie en fonction de plusieurs paramètres : profondeur de l'inspiration, durée de l'apnée, rétention de la bouffée. On considère que 25 à 27 % du THC est absorbé dans le système circulatoire à partir de la teneur totale disponible. Un « joint » contient en moyenne entre 300mg et

1g de matière sèche dont la teneur en THC varie entre 1 et 30%. Certaines études estiment qu'une « bouffée type » apporte 25mg à 50mg par bouffées. Peu de données sont disponibles concernant le CBD, la biodisponibilité est estimée à 30% avec un profil cinétique comparable au Δ^9 -THC (71) (72)

Cette voie d'administration n'est pas recommandée en usage thérapeutique au vu de sa toxicité (libération de monoxyde de carbone, d'Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques, de goudron, etc)

Cannabis vaporisé

Le cannabis vaporisé est un mode d'administration intéressant car il est moins toxique que la fumée de cannabis. Le cannabis est vaporisé à l'aide d'un vaporisateur, il n'y a pas de combustion (73). La Cmax est également obtenue en quelques minutes. La pharmacocinétique du cannabis vaporisé est comparable à celle du cannabis inhalé. (44) (74) (75)

Cannabis ingéré

Les effets du cannabis ingéré apparaissent en général plus lentement, moins intensément, mais plus longtemps lors de l'administration de cannabis par voie orale. (76) La Cmax est atteinte entre 30 min et 4H (77) La biodisponibilité du THC et du CBD est de l'ordre de 10 % à 20 % par cette voie. Cette voie d'administration subit l'effet de premier passage hépatique avec une très forte variabilité inter-individuelle.

La pharmacocinétique tend à être linéaire (c'est-à-dire que la concentration est proportionnelle à la dose administrée) et ne semble être affectée par l'âge ni par le sexe. (78)

Cannabis par voie oromucosale (sublinguale)

Après administration d'un spray oral (1spray représentant en moyenne 2.5mg de CBD ou THC ou THC+CBD) ou de gouttes sublinguales (absorption sublinguale, muqueuse buccale, oropharyngée) contenant soit du CBD seul, soit du CBD+THC la Cmax est obtenue en 1.5 à 4H pour des taux de 2 à 3 ng/L.(78),(79). Lors de l'administration par la voie oromucosale, les concentrations du Δ^9 -THC et autres cannabinoïdes sont plus faibles que par voie inhalée. (80). Cette voie à l'avantage de faciliter l'autodosage.

Cannabis par voie topique

La diffusion par voie transdermique est limitée compte tenu du fait que les cannabinoïdes sont hautement hydrophobes, ce qui limite leur passage de la couche aqueuse de la peau (81) Des études

in vitro ont déterminé que la perméabilité cutanée du CBD serait 10 fois supérieure à celle du Δ^9 -THC (81) (82) Certains agents favorisants peuvent être utilisés pour favoriser le passage de la barrière cutanée.

Pharmacocinétique :

Absorption

Le THC est lipophile et est absorbé rapidement (pic plasmatique : 7-8 minute par inhalation). Il est métabolisé au niveau hépatique en dérivés hydroxylé (11-hydroxy-THC) neutres ou acides, actifs ou inactifs. Ces métabolites sont ensuite éliminés par voie fécale ou urinaire. La présence du dérivé carboxyle (11-hydroxy-THC) est présent quelques jours après consommation en cas de consommation occasionnelles et reste présente 2 à 3 mois en cas de forte consommation.

La biodisponibilité du CBD est pauvre lors d'une administration orale (6 à 19%) (83), la concentration maximale est atteinte en 3h lors d'administration orale, ainsi une administration orale de 10mg de CBD par voie orale, permet une concentration plasmatique de 3 μ g/L en 2.8H. (83)

Diffusion

Les cannabinoïdes sont des composés lipophiles, ils sont essentiellement absorbés par les tissus adipeux et les organes hautement perfusés (cerveau, cœur, poumons, foie). Le volume de distribution du THC est de 10L/kg, celui du CBD de 32.7L/kg et celui du CBN de 50L/kg. (Le Δ^9 -THC est lié à environ 97% aux protéines plasmatiques et est hautement lié aux lipoprotéines de basse densités (LDL), le métabolite du THC, le 11 hydroxy THC est lié à l'albumine avec 1% seulement se trouvant dans la fraction libre. (76) (77) (78) (84),(85) (86) (87),(88). Le Δ^9 -THC s'accumule dans les tissus adipeux et sa libération est lente ce qui pourrait expliquer que le THC et ses métabolites puissent être détectés jusque 1 mois après la dernière consommation en cas de consommation chronique. (84),(89)

Métabolisation

Les cannabinoïdes sont métabolisés par le foie- La métabolisation du CBD implique également le CYP 2C19, 3A4 mais aussi CYP1A1, 1A2, 2C9 et 2D6. Le polymorphisme génétique au niveau des cytochromes contribue à la grande variabilité interindividuelle des concentrations observées de THC et CBD.

La métabolisation du CBD produit 30 métabolites différents observés dans l'urine dont les plus abondants sont les dérivés hydroxylés 7 (ou 11)-carboxy CBD.

Excrétion

À la suite d'une dose fumée, l'élimination du THC et de ses métabolites se produit par les fèces (65 %) et par l'urine (20 %). Les niveaux plasmatiques du Δ^9 -THC et du CBD diminuent rapidement après avoir cessé de fumer. Une étude a démontré que les niveaux de CBD dans le plasma sanguin chutent sous 5 ng/mL environ 2.5 h après avoir fumé une cigarette contenant 19 mg de CBD. La demie vie du CBD est d'environ 31h.

Le métabolisme du CBD est similaire à celle du THC. Le taux d'excrétion des métabolites dans les urines est d'environ 16% en 72h. Environ 5% de CBD est excrété dans les urines sans subir de processus de métabolisation. (3)

Pharmacodynamie

La pharmacodynamie du CBD est encore mal élucidée, toutefois de nombreuses études chez le modèle animal mettent en évidence une action anxiolytique, anti-inflammatoire voire antidépressive. Les mécanismes d'action du CBD sont encore mal connus, ils semblent interagir avec plus de 56 cibles moléculaires dont de nombreuses protéines transmembranaires impliquées dans la régulation du sommeil.(90)

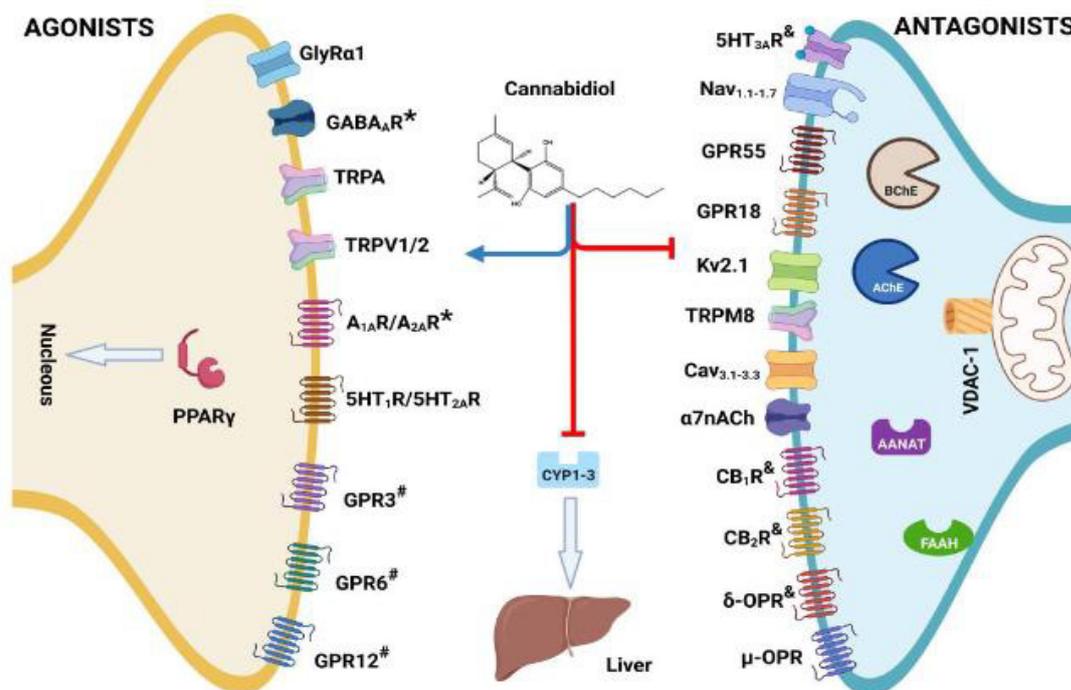


Figure 15 Le rôle du cannabidiol sur différents récepteurs : * = Allostérique positif ; & = effet allostérique négatif ; # = antagoniste selon Castillo et al (86)

Le CBD a une faible affinité pour les récepteurs CB1 et CB2. Le CBD semble avoir un effet allostérique négatif sur les récepteurs cannabinoïdes. C'est-à-dire que le CBD module l'action du Delta-9-THC en empêchant sa liaison du THC aux récepteurs CB1 et CB2 diminuant ainsi son efficacité et celle des autres agonistes des récepteurs cannabinoïdes. (83) (91) (75)

Le CBD est un ligand des récepteurs de Glycine. Les récepteurs de Glycine (GlyRs) sont impliqués dans la transmission de signaux inhibiteurs du SNC. Ils jouent un rôle dans le contrôle de la motricité, la nociception. Une étude a rapporté que le CBD a permis une suppression de l'inflammation et de la douleur neuropathique en ciblant ces récepteurs dans le modèle animal. (92)

Le CBD a un effet allostérique positif sur les récepteurs GABA-A à des concentrations micro-molaires. (63). Cela pourrait expliquer ses effets anxiolytiques et anticonvulsivants. La stimulation du récepteur GABA-A une inhibant l'activité neuronale. Les benzodiazépines et l'alcool ciblent ces récepteurs. (93)

Le CBD a un effet allostérique négatif sur le récepteur 5-HT3. Les récepteurs 5HT3 sont des récepteurs sérotoninergiques. Les récepteurs 5HT3 sont exprimés dans le système nerveux central et périphérique. Ils sont impliqués dans la régulation du stress, le contrôle émotionnel et également le réflexe nauséux. L'ondansétron est un antagoniste du 5HT3.(93) (94)

Le CBD interagit également avec les autres récepteurs sérotoninergiques notamment le récepteur 5HT1A. Le CBD active le récepteur 5-HT1A. Les récepteurs 5-HT1A sont impliqués dans la régulation de l'humeur, de l'anxiété, du sommeil et de la douleur. Les effets anxiolytiques du CBD pourraient s'expliquer via son action sur les récepteurs 5-HT1A.(105) (94)

Le CBD interagit avec certains récepteurs TRPV (transient receptor potential vanilloid)- Le CBD est un agoniste complet des récepteurs TRPV1, ces récepteurs sont principalement exprimés dans les neurones impliqués dans la perception de la douleur et de la chaleur (95). L'action du CBD sur les récepteurs TPRV1 pourrait expliquer ses effets anti-inflammatoires ou analgésiques. (96)

Le CBD active certains récepteurs PPAR-gamma (peroxisome proliferator-activated receptor) exprimés principalement dans les adipocytes et les cellules endothéliales. Les récepteurs PPAR sont impliqués dans le métabolisme des lipides et dans le contrôle de l'inflammation, ce sont des facteurs de transcription nucléaire, ils se lient à l'ADN et modulent l'expression de certains gènes.(97)

Prescription :

La prescription d'un traitement à base de cannabis répond au principe de la titration : il est donc recommandé de commencer par des doses faibles et de les augmenter par palier selon la tolérance et l'efficacité du traitement. Etant donné que le CBD est mieux toléré que le THC, et présente moins

d'effets secondaires que le THC, il est recommandé, de privilégier en première intention les ratios contenant les concentrations les plus élevées en cannabidiol (ratios appelés « CBD dominant »), d'autant plus chez les patients naïfs de traitement par cannabis.

A titre d'exemple, le dosage d'epidiolex est de 2.5mg/kg en deux prises par jour soit 5mg/kg/jour pendant 7 jours. Le dosage peut ensuite être augmenté à une dose de 10mg/kg/jour soit 5mg/kg en deux prises. La dose pourra ensuite être augmentée de 5mg/kg/j par palier d'une semaine, en fonction de la tolérance et de la réponse clinique. La dose maximale recommandée est de 20mg/kg/jour soit 10mg/kg en deux prises.

La prescription d'epidyolex est réservée aux neurologues ou neuropédiatres. La durée maximale de prescription est de 1 an. La validité de l'ordonnance est de 3mois. Le traitement n'est délivrable que pour 28 jours. Le renouvellement du traitement est réservé aux spécialistes en Neurologie ou Neuropédiatrie. L'epidiolex est un stupéfiant et est donc uniquement prescriptible sur ordonnance sécurisée. L'épidiolex est remboursé à 65% par l'assurance maladie, un flacon coute 1066€.

L'epiyolex (100mg/mL) est une solution buvable disponible en flacon de 100mL accompagné de seringue de 1 et 5mL. Un millilitre d'epidyolex contient 79 mg d'éthanol soit près d'un demi verre de vin pour un adulte de 70kg.

Les médicaments dérivés du cannabis disponibles durant l'expérimentation du cannabis répondent à la législation des stupéfiants. Le prescripteur doit obligatoirement être formé et donc inscrit dans le registre. La prescription doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée en toutes lettres, et doit indiquer : le nom du médicament, son dosage, le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises, le nom de la pharmacie. La durée de prescription ne peut excéder 28 jours.

Interactions médicamenteuses

Le cannabidiol est un inhibiteur du cytochrome P450 notamment les isoformes CYP3A4 et CYP3A5 et CYP2C19. Cela explique ces différentes interactions médicamenteuses. (98)

- Antifongiques azolés (ex : kétoconazole, fluconazole...)
- Inhibiteurs de protéases (ex : ritonavir...)
- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ex : fluoxétine, paroxétine...)
- Inhibiteurs calciques : vérapamil, diltiazem
- Jus de pamplemousse
- Macrolides (ex : érythromycine, clarithromycine, josamycine...)
- Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbamazépine, phénytoïne, phénobarbital
- Millepertuis

- Rifampicine

CBD et médicaments antiépileptiques

Une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre le clobazam et le cannabidiol chez des enfants atteints d'une épilepsie réfractaire a mis en évidence une augmentation des taux plasmatiques de clobazam et de son métabolite (N-desmethylclobazam) chez les patients traités par CBD. (99) En résulte une augmentation du risque de somnolence et de sédation. Devant la survenue de tels effets une diminution du dosage de clobazam doit être envisagé.

Une augmentation des taux plasmatiques de topiramate et valproate de sodium a également été démontrée chez des patients traités par CBD et topiramate ou CBD et valproate, ainsi qu'une augmentation des taux plasmatiques des enzymes hépatiques. Devant la présence d'une hépatotoxicité, le traitement par CBD devra être réduit voire arrêter. (83)

CBD et AVK, anti-agrégants plaquettaires

Les AVK sont des substrats du cytochrome CYP450. L'utilisation concomitante de CBD et d'AVK peut théoriquement augmenter leurs concentrations plasmatiques. Plusieurs études de cas font l'état d'une augmentation des taux d'INR chez des patients stables auparavant après l'introduction de CBD ou de cannabis (100) (101) (102). Le clopidogrel est également un substrat du CYP450, peu de données sont disponibles concernant l'usage concomitant de CBD et de clopidogrel, toutefois le CBD pourrait théoriquement provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de clopidogrel (101). Un ajustement posologique ainsi qu'un suivi rapproché peut s'avérer utile afin de prévenir le risque hémorragique en cas d'utilisation concomitante d'anticoagulants et de CBD/cannabis.

CBD et anticancéreux

Plusieurs études mettent en évidence une diminution des effets secondaires de certains anticancéreux dans le modèle animal. Le CBD diminuerait les mucites sous 5-FU, diminuerait les effets secondaires digestifs et rénaux de la cisplatine et diminuerait la cardiotoxicité des anthracyclines. (98) (103) Toutefois au vu de son action sur le cytochrome P450, siège de la métabolisation de nombreux anticancéreux, le CBD pourrait atténuer l'effet des anticancéreux des chimiothérapies conventionnelles.

Contre-indications et précautions d'emploi

Contre-indication

Le résumé caractéristique du produit de l'epidiolex définit comme contre-indications (104)

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (l'epidiolex comprend notamment de l'huile de sésame, de l'éthanol et de l'alcool benzylique)
- Une augmentation des transaminases à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale et de la bilirubine à plus de 2 fois la normale

Dans son guide de document d'information destinés aux prescripteurs de cannabis médical dans le cadre de l'expérimentation l'ANSM rajoute :

- Antécédents personnels de troubles psychotiques
- Grossesse ou allaitement
- Insuffisance hépatique sévère ou atteinte biologique prédictive (bilirubine $>2N$ + transaminases $>3N$)
- Maladie ou antécédents de troubles cardio ou cérébrovasculaires sévères (IDM, AVC) –
- Insuffisance rénale sévère –
- Traitement médicamenteux anticancéreux en cours

Précautions d'emploi :

- Tendance à l'abus et au mésusage de médicaments ou de drogues
- Association avec médicaments psychoactifs
- Risque cardiovasculaire modéré, instabilité hémodynamique
- Association avec des médicaments hépatotoxiques
- Lésions hépatocellulaires modérées (transaminases $\leq 3N$)
- Association avec des substrats, inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450, polymorphisme génétique du cytochrome CYP2C9
- Femmes en âge de procréer : mise en place d'une contraception efficace
- Survenue d'une grossesse : arrêt du traitement sauf si la balance bénéfique/risque est jugée favorable.
- Consommation concomitante d'alcool

L'arrêt du traitement s'impose en cas de :

- Survenue d'une réaction psychotique aiguë (modification du schéma de pensée, discours désorganisé, idées délirantes, hallucinations, changements d'humeur, idées suicidaires...)

- Survenue de lésions hépatocellulaires sévères ou aggravation de lésions préexistantes ▪
- Survenue de troubles cardio et/ou cérébrovasculaires sévères (IDM, AVC)
- Survenue de troubles digestifs sévères (ex. : syndrome d'hyperémèse cannabinique)

Effets secondaires

Le comité d'expert de pharmacodépendance de l'OMS a conclu « qu'à l'état pur le cannabidiol ne semble pas présenter de potentiel d'abus ni être nocif pour la santé ». (12)

Selon une revue systématique de la littérature complétée d'une méta-analyse, Chesney et al (13). ont mis en évidence que le CBD était associé à un plus grande probabilité de survenue d'effets secondaires et d'arrêt d'étude que le placebo. Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés étaient une diminution de l'appétit, des diarrhées, la somnolence et la sédation chez les patients également traités par antiépileptique. Seule la diarrhée était présente chez les patients traités par CBD uniquement. Ces données ont été confirmées par une mise à jour réalisée par Madéo et al. en 2023. (105)

Le profil d'utilisation du CBD semble sûr et ne présente que peu de risque chez l'humain. Ainsi l'administration quotidienne et répétée de CBD (à des dosages divers de 10mg à 400mg) pendant un mois, ne met pas en évidence d'anomalies psychiatriques, cliniques ou neurologiques chez l'adulte sain ou épileptique (106),

Cannabis et allergies

L'augmentation de la consommation de cannabis ces dernières décennies a révélé l'existence d'une allergie au cannabis. Cette allergie est souvent croisée à des allergies alimentaires diverses : c'est le syndrome cannabis/fruit. Cette allergie croisée s'explique par la similarité structurale de protéine de transfert lipidique. Les allergies croisées potentielles sont : l'épinard, le raisin, la banane, le latex, le blé, l'orge, la pomme, la noix, la noisette, la pêche, les cerises, les agrumes, les arachides. (107)

Des cas de réactions allergiques au cannabis ont été décrits dans la littérature. Elles comprennent les plus souvent des réactions allergiques cutanées (prurit diffus, urticaire) ou des manifestations ORL ou respiratoires (rhinite ou rhino-conjonctivite) (107) (108) . Mais des cas d'anaphylaxie ont été décrits chez une patiente s'étant injectée une solution de cannabis en IV (109) ainsi que lors d'ingestion de graine de chanvre. (110)

La réalisation de tests allergologiques s'avère complexe en raison de l'absence de dosage de routine IgE spécifique au cannabis, et de l'indisponibilité d'extrait allergénique disponible pour la réalisation de tests cutanés. Un test cutané pourra toutefois être réalisé avec un extrait naturel de cannabis fourni par le patient, ainsi que la réalisation de test allergologique vis-à-vis des allergènes croisés. (107)

CBD et niveau de preuve

Le cannabidiol a été étudié dans de nombreuses indications : épilepsie, anxiété, douleur chronique, les troubles de l'usage de substances, troubles du sommeil, l'appétit, l'anxiété, la dépression, le PTSD, la schizophrénie, la nausée, la spasticité, la maladie de parkinson, le Covid 19...etc

Dans une revue systématique de la littérature complétée d'une méta-analyse, Bilbao et al. ont étudié les cannabinoïdes dans toutes leur indications médicales.(17) L'épilepsie est la seule indication dans laquelle le CBD a fait preuve de son efficacité avec un haut niveau de preuve (17)

L'Epidiol[®] est le seul médicament à base de CBD ayant bénéficié d'une évaluation rigoureuse au cours d'essais cliniques randomisés. Il est d'ailleurs le seul médicament dérivé du cannabis disponible et remboursé en France.

Dans une revue systématique de la littérature visant à déterminer le rapport bénéfice/risque du cannabis médical et des cannabinoïdes dans le cadre de la douleur chronique non cancéreuse, Li Wang et al (111) ont inclus 32 articles avec 5174 patients et n'ont démontré qu'une augmentation « faible à très faible » du nombre de patients bénéficiant d'une amélioration importante de leur état physique de leur douleur ou de la qualité de sommeil (111)

CBD et conduite

La consommation de CBD ne semble pas affecter la conduite. Un essai randomisé contrôlé réalisé par Gelmi et al (112). ne mettait pas en évidence de différence significative entre le CBD et le placebo concernant les test psychotechniques. Toutefois, l'étude mettait en évidence une élévation des taux de THC circulant (supérieur au taux légaux) après consommation de CBD. Ces données sont concordantes avec un autre essai randomisé contrôlé réalisé par Arkell et al (113)

La conduite de véhicule ou l'utilisation de machine n'est pas recommandée lors de l'utilisation de CBD ou de cannabis médical au vu du risque de positivité des tests de dépistage de stupéfiant, exposant à des poursuites pénales.

Produits disponibles en vente libre

Le cannabidiol est disponible en vente libre. Les galéniques sont diverses : fleurs, résine, huile, capsule, e-liquide, cosmétique, tisane, bonbons. Les taux de CBD sont compris entre 5% et 85% de CBD. Le CBD n'étant pas considéré comme un médicament, il n'est pas régi par les normes pharmaceutiques. Bien que des contrôles soient régulièrement effectués, il n'est pas rare de constater des taux de THC supérieurs au taux légal lors d'enquête judiciaire.

Aspect économique

Au cours d'une proposition de résolution portant sur le « développement économique de la filière chanvre en France et l'amélioration de la réglementation des produits issu du chanvre » parue en juillet 2022, le sénat invite le gouvernement à « soutenir la recherche en appui à la filière chanvre industrielle mais également la recherche sur les bienfaits du CBD pour le bien-être, le confort et l'entretien de la bonne santé des consommateurs » en considérant notamment les perspectives économiques que représente la filière du chanvre. Les projections à 5 ans estiment notamment que la filière du chanvre représenterait un chiffre d'affaires de 1.5 à 2 milliards d'euros, de recettes fiscales et sociales chiffrées à 0.7 à 1.1 milliard d'euros annuelle et l'emploi direct et indirect de près de 20 000 personnes. (114)

CBD et sommeil

Si des données probantes permettent d'établir l'implication du système endocannabinoïde dans le sommeil, peu d'études prouvent avec un haut niveau de preuve l'efficacité du CBD dans le sommeil. Concernant les cannabinoïdes exogènes, le tétrahydrocannabinol (THC) agit comme un agoniste de haute affinité avec des récepteurs cannabinoïdes. Selon les études de polysomnographie, des petites doses de THC causent une sédation douce avec une diminution du temps d'endormissement et augmente le sommeil paradoxal ainsi que le temps de sommeil total. A des doses plus importantes, le THC diminue le sommeil paradoxal et non paradoxal ainsi que le temps de coucher (38)(13)

Le rôle du CBD dans le système nerveux central est toujours débattu. Celui-ci aurait plutôt une faible affinité pour les récepteurs cannabinoïdes et agirait plutôt comme un antagoniste. Des travaux sur les animaux ont montré qu'il présenterait des potentiels effets intéressants sur le sommeil.

Selon une étude princeps de 1977 dans le modèle murin (rat Wistar), l'injection en péritonéal en aigu de CBD est décrit comme agissant comme un agent hypnotique. Une dose de 20mg/kg de CBD avait un effet promoteur de l'induction du sommeil et la dose de 40mg/kg avait un effet sur le maintien du sommeil avec une augmentation du temps de sommeil due à une augmentation du sommeil lent. Le sommeil paradoxal ne semblait pas être modifié (18). Une étude plus récente chez le rat, l'administration systémique de CBD apparait comme augmentant le temps total de sommeil à des doses de CBD allant de 10mg/kg à 40mg/kg. (19)

Chez l'humain, un récent sondage de l'effet perçu du cannabidiol sur le sommeil des consommateurs de CBD démontre une nette tendance à mieux dormir.

C'est principalement sur ce type d'études observationnelles que se basent les allégations thérapeutiques des industries commercialisant le CBD. On note une réelle déconnection entre les études de bonne qualité et les allégations thérapeutiques du CBD. Or, avec son adoption grandissante, de plus en plus de patients en consomment.

VII - BIBLIOGRAPHIE

1. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res.* 2016;25(2):131-43.
2. Garcia AN, Salloum IM. Polysomnographic sleep disturbances in nicotine, caffeine, alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use: A focused review. *Am J Addict.* oct 2015;24(7):590-8.
3. Rauchs G. Perception et mémoire au cours du sommeil. *Rev Neuropsychol.* 1 oct 2018;10(4):298-303.
4. Gourier-Fréry C. Insomnie, fatigue et somnolence : prévalence et état de santé associé, déclarés par les plus de 16 ans en France métropolitaine. Données ESPS 2008. :8.
5. Bollu PC, Kaur H. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Mo Med.* 2019;116(1):68-75.
6. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_522637/fr/prise-en-charge-du-patient-adulte-se-plaignant-d-insomnie-en-medecine-generale
7. Bruni O, Ferini-Strambi L, Giacomoni E, Pellegrino P. Herbal Remedies and Their Possible Effect on the GABAergic System and Sleep. *Nutrients.* 6 févr 2021;13(2):530.
8. Guadagna S, Barattini DF, Rosu S, Ferini-Strambi L. Plant Extracts for Sleep Disturbances: A Systematic Review. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 21 avr 2020;2020:3792390.
9. Burgazli CR, Rana KB, Brown JN, Tillman F. Efficacy and safety of hydroxyzine for sleep in adults: Systematic review. *Hum Psychopharmacol.* mars 2023;38(2):e2864.
10. Edinoff AN, Fort JM, Singh C, Wagner SE, Rodriguez JR, Johnson CA, et al. Alternative Options for Complex, Recurrent Pain States Using Cannabinoids, Psilocybin, and Ketamine: A Narrative Review of Clinical Evidence. *Neurol Int.* 2022;14(2):423-36.
11. Prospéro-García O, Amancio-Belmont O, Becerril Meléndez AL, Ruiz-Contreras AE, Méndez-Díaz M. Endocannabinoids and sleep. *Neurosci Biobehav Rev.* déc 2016;71:671-9.
12. whocbdreportmay2018-2.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/controlled-substances/whocbdreportmay2018-2.pdf?sfvrsn=f78db177_2
13. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology.* oct 2020;45(11):1799-806.
14. Casanova C, Ramier C, Fortin D, Carrieri P, Mancini J, Barré T. Cannabidiol use and perceptions in France: a national survey. *BMC Public Health.* 29 août 2022;22:1628.
15. Fortin D, Di Beo V, Massin S, Bisiou Y, Carrieri P, Barré T. Reasons for using cannabidiol: a cross-sectional study of French cannabidiol users. *J Cannabis Res.* 6 oct 2021;3(1):46.

16. Global Cannabidiol Market Size, Share, Industry Analysis, 2030 [Internet]. [cité 23 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/cannabidiol-cbd-market>
17. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Med* [Internet]. 2022;20(1). Disponible sur: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2018701563&from=export>
18. Monti JM. Hypnoticlike effects of cannabidiol in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 28 déc 1977;55(3):263-5.
19. Chagas MHN, Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP, Hirotsu C, et al. Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. mars 2013;27(3):312-6.
20. Moltke J, Hindocha C. Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. *J Cannabis Res*. 18 févr 2021;3(1):5.
21. Carlini EA, Cunha JM. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol*. sept 1981;21(S1):417S-427S.
22. de Almeida C, Brito M, Bosaipo N, Pimentel A, Tumas V, Zuardi A, et al. Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Mov Disord*. 2021;36(7):1711-1715.
23. Linares IMP, Guimaraes FS, Eckeli A, Crippa ACS, Zuardi AW, Souza JDS, et al. No Acute Effects of Cannabidiol on the Sleep-Wake Cycle of Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Front Pharmacol*. 2018;9:315.
24. Haffar A, Khan IA, Abdelaal MS, Banerjee S, Sharkey PF, Lonner JH. Topical Cannabidiol (CBD) After Total Knee Arthroplasty Does Not Decrease Pain or Opioid Use: A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *J Arthroplasty*. 2022;37(9):1763-70.
25. de Meneses-Gaya C, Crippa JA, Hallak JE, Miguel AQ, Laranjeira R, Bressan RA, et al. Cannabidiol for the treatment of crack-cocaine craving: an exploratory double-blind study. *Braz J Psychiatry*. 2021;43(5):467-76.
26. Lopez HL, Cesareo KR, Raub B, Kedia AW, Sandrock JE, Kerksick CM, et al. Effects of Hemp Extract on Markers of Wellness, Stress Resilience, Recovery and Clinical Biomarkers of Safety in Overweight, But Otherwise Healthy Subjects. *J Diet Suppl*. 2020;17(5):561-86.
27. Freeman AM, Petrilli K, Lees R, Hindocha C, Mokrysz C, Curran HV, et al. How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;107((Freeman A.M., abigail.freeman@ucl.ac.uk; Petrilli K.; Lees R.; Hindocha C.; Mokrysz C.; Curran H.V.; Saunders R.; Freeman T.P.) Clinical Psychopharmacology Unit, University College London, Gower Street, London, United Kingdom):696-712.
28. Sahinovic A, Irwin C, Doohan PT, Kevin RC, Cox AJ, Lau NS, et al. Effects of Cannabidiol on Exercise Physiology and Bioenergetics: A Randomised Controlled Pilot Trial. *Sports Med - Open* [Internet]. 2022;8(1). Disponible sur: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015183966&from=export>

29. Vela J, Kristensen S, Dreyer L, Petersen KK, Nielsen LA. Cannabidiol treatment in hand osteoarthritis and psoriatic arthritis—a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(SUPPL 9):3056-7.
30. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler.* 2004;10(4):434-41.
31. Taylor L, Gidal B, Blakey G, Tayo B, Morrison G. A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. *CNS Drugs.* 2018;32(11):1053-67.
32. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: Results from 34 « N of 1 » studies. *Anaesthesia.* 2004;59(5):440-52.
33. Perdices M, Tate RL, Rosenkoetter U. An Algorithm to Evaluate Methodological Rigor and Risk of Bias in Single-Case Studies. *Behav Modif.* 30 août 2019;145445519863035.
34. Freeman TP, Hindocha C, Baio G, Shaban NDC, Thomas EM, Astbury D, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *Lancet Psychiatry.* oct 2020;7(10):865-74.
35. Ranum RM, Whipple MO, Croghan I, Bauer B, Toussaint LL, Vincent A. Use of Cannabidiol in the Management of Insomnia: A Systematic Review. *Cannabis Cannabinoid Res* [Internet]. 2022;((Ranum R.M.; Toussaint L.L.) Department of Psychology, Luther College, Decorah, IA, United States). Disponible sur: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L639091601&from=export>
36. Costa e Silva JA, Chase M, Sartorius N, Roth T. Special report from a symposium held by the World Health Organization and the World Federation of Sleep Research Societies: an overview of insomnias and related disorders—recognition, epidemiology, and rational management. *Sleep.* juin 1996;19(5):412-6.
37. Martoni M, Biagi M. [Sleep self-report measures: a literature review]. *Epidemiol Psichiatr Soc.* 2007;16(4):316-29.
38. Zisapel N, Nir T. Determination of the minimal clinically significant difference on a patient visual analog sleep quality scale. *J Sleep Res.* déc 2003;12(4):291-8.
39. Stewart A, Sherbourne CD, Ware JE, Hays RD, Wells KB, Berry SH, et al. Measuring Functioning and Well-Being: The Medical Outcomes Study Approach [Internet]. Duke University Press; 1992 janv [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: https://www.rand.org/pubs/commercial_books/CB361.html
40. Riedel BW, Lichstein KL. Objective sleep measures and subjective sleep satisfaction: how do older adults with insomnia define a good night's sleep? *Psychol Aging.* mars 1998;13(1):159-63.
41. Bloomfield SS, Tetreault L, Lareniere B, Bordeleau JM. A method for the evaluation of hypnotic agents in man. The comparative hypnotic effects of secobarbital, methaqualone and placebo in normal subjects and in psychiatric patients. *J Pharmacol Exp Ther.* mai 1967;156(2):375-82.

42. Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* févr 2016;25:52-73.
43. Thomas B, ElSohly M. The Botany of Cannabis sativa L. In 2016. p. 1-26.
44. Canada S. Pour les professionnels de la santé : Le cannabis et les cannabinoïdes [Internet]. 2018 [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/renseignements-medecins/renseignements-destines-professionnels-sante-cannabis-cannabinoides.html>
45. Freeman TP, Craft S, Wilson J, Stylianou S, ElSohly M, Di Forti M, et al. Changes in delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) concentrations in cannabis over time: systematic review and meta-analysis. *Addict Abingdon Engl.* mai 2021;116(5):1000-10.
46. Gandilhon M, Spilka S, Masson C. LES MUTATIONS DU MARCHÉ DU CANNABIS EN FRANCE.
47. Les usages de cannabis en population adulte en 2021 - Tendances n° 153 - décembre 2022 - OFDT [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/tendances/les-usages-de-cannabis-en-population-adulte-en-2021-tendances-n-153-decembre-2022/>
48. Usages d'alcool, de tabac et de cannabis chez les élèves de 3e en 2021 - Tendances 148 - décembre 2021 - OFDT [Internet]. [cité 28 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/tendances/usages-dalcool-de-tabac-et-de-cannabis-chez-les-eleves-de-3supesup-en-2021-tendances-148-decembre-2021/>
49. Article R5132-86 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 28 juin 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045186766
50. Décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives à l'interdiction d'opérations portant sur le cannabis ou ses dérivés - Légifrance [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000027513616>
51. Décision n° 444887 du 29 décembre 2022 du Conseil d'Etat statuant au contentieux.
52. EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE DU CANNABIS ? Il est impératif, pour la démontrer, d'effectuer des essais cliniques qui ne dérogent pas aux bonnes pratiques en vigueur. – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/efficacite-therapeutique-du-cannabis-il-est-imperatif-pour-la-demontrer-deffectuer-des-essais-cliniques-qui-ne-derogent-pas-aux-bonnes-pratiques-en-vigueur/>
53. ElSohly MA, éditeur. Marijuana and the Cannabinoids [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2007 [cité 28 juin 2023]. (Forensic Science And Medicine). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-59259-947-9>
54. Bruneton J, Poupon E. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 5e éd. Paris: Lavoisier Tec & doc; 2016.
55. Brenneisen R. Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. In: ElSohly MA, éditeur. Marijuana and the Cannabinoids [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press;

2007 [cité 28 juin 2023]. p. 17-49. (Forensic Science And Medicine). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-59259-947-9_2

56. Darmani N, Janoyan J, Crim J, Ramirez J. Receptor mechanism and antiemetic activity of structurally diverse cannabinoids against radiation-induced emesis in the Least shrew. *Eur J Pharmacol.* 1 juill 2007;563:187-96.
57. Abrahamov A, Abrahamov A, Mechoulam R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sci.* 1995;56(23-24):2097-102.
58. Razdan RK. Structure-activity relationships in cannabinoids. *Pharmacol Rev.* juin 1986;38(2):75-149.
59. Ahmed SA, Ross SA, Slade D, Radwan MM, Zulfikar F, Matsumoto RR, et al. Cannabinoid ester constituents from high-potency Cannabis sativa. *J Nat Prod.* avr 2008;71(4):536-42.
60. LaVigne JE, Hecksel R, Keresztes A, Streicher JM. Cannabis sativa terpenes are cannabimimetic and selectively enhance cannabinoid activity. *Sci Rep.* 15 avr 2021;11(1):8232.
61. Fride E. Endocannabinoids in the central nervous system--an overview. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002;66(2-3):221-33.
62. Lauwagie S. Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes - Cannabinoids and pharmacology of cannabinoid receptors. *P Harmacologie.* 2006;20.
63. Castel P, Simon P, Barbier M, Sunyach C, Tassistro V, Manzoni O, et al. Focus sur le système endocannabinoïde et la reprotoxicité du cannabis chez la femme à l'heure du débat sur sa dépénalisation en France. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* avr 2020;48(4):384-92.
64. Normandin MD, Zheng MQ, Lin KS, Mason NS, Lin SF, Ropchan J, et al. Imaging the cannabinoid CB1 receptor in humans with [11C]OMAR: assessment of kinetic analysis methods, test-retest reproducibility, and gender differences. *J Cereb Blood Flow Metab.* août 2015;35(8):1313-22.
65. Caroti E, Cuoco V, Marconi M, Ratti F, Bersani G. [The endocannabinoid system and its possible role in neurobiology of psychiatric disorders]. *Riv Psichiatri.* 2013;48(5):375-85.
66. Serra G, Fratta W. A possible role for the endocannabinoid system in the neurobiology of depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH.* 19 nov 2007;3:25.
67. Vinod KY, Arango V, Xie S, Kassir SA, Mann JJ, Cooper TB, et al. Elevated levels of endocannabinoids and CB1 receptor-mediated G-protein signaling in the prefrontal cortex of alcoholic suicide victims. *Biol Psychiatry.* 1 mars 2005;57(5):480-6.
68. Herranz-Herrer J, Gil-Benito E, Ponte-López T, Ortega-Gutiérrez S, Macicior J, Rosado-Garcia S, et al. Serum endocannabinoid levels in suicide attempters: A pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1 nov 2020;40:52-60.
69. Kumar D, Sharma A, Taliyan R, Urmera MT, Herrera Calderon O, Heinbockel T, et al. Orchestration of the circadian clock and its association with Alzheimer's disease: role of endocannabinoid signaling. *Ageing Res Rev.* janv 2022;73:101533.
70. Dwivedi Y. *The Neurobiological Basis of Suicide.* CRC Press; 2012. 485 p.

71. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327-60.
72. Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Handb Exp Pharmacol.* 2005;(168):657-90.
73. Hazekamp A, Ruhaak R, Zuurman L, van Gerven J, Verpoorte R. Evaluation of a vaporizing device (Volcano) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol. *J Pharm Sci.* juin 2006;95(6):1308-17.
74. Hartman RL, Brown TL, Milavetz G, Spurgin A, Gorelick DA, Gaffney G, et al. Controlled Cannabis Vaporizer Administration: Blood and Plasma Cannabinoids with and without Alcohol. *Clin Chem.* juin 2015;61(6):850-69.
75. Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther.* déc 2011;90(6):844-51.
76. Huestis MA, Smith ML. Human Cannabinoid Pharmacokinetics and Interpretation of Cannabinoid Concentrations in Biological Fluids and Tissues. In: ElSohly MA, éditeur. *Marijuana and the Cannabinoids* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2007 [cité 28 juin 2023]. p. 205-35. (Forensic Science And Medicine). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-59259-947-9_9
77. Schilke EW, Schwöpe DM, Karschner EL, Lowe RH, Darwin WD, Kelly DL, et al. Delta9-tetrahydrocannabinol (THC), 11-hydroxy-THC, and 11-nor-9-carboxy-THC plasma pharmacokinetics during and after continuous high-dose oral THC. *Clin Chem.* déc 2009;55(12):2180-9.
78. Ahmed AIA, van den Elsen GAH, Colbers A, Kramers C, Burger DM, van der Marck MA, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of multiple oral doses of delta-9-tetrahydrocannabinol in older persons with dementia. *Psychopharmacology (Berl).* juill 2015;232(14):2587-95.
79. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2018;84(11):2477-82.
80. Karschner EL, Darwin WD, Goodwin RS, Wright S, Huestis MA. Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral delta9-tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration. *Clin Chem.* janv 2011;57(1):66-75.
81. Challapalli PVN, Stinchcomb AL. In vitro experiment optimization for measuring tetrahydrocannabinol skin permeation. *Int J Pharm.* 25 juill 2002;241(2):329-39.
82. Stinchcomb AL, Valiveti S, Hammell DC, Ramsey DR. Human skin permeation of Delta8-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *J Pharm Pharmacol.* mars 2004;56(3):291-7.
83. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Front Pharmacol.* 2018;9:1365.
84. Johansson E, Agurell S, Hollister LE, Halldin MM. Prolonged apparent half-life of delta 1-tetrahydrocannabinol in plasma of chronic marijuana users. *J Pharm Pharmacol.* mai 1988;40(5):374-5.

85. Widman M, Agurell S, Ehrnebo M, Jones G. Binding of (+)- and (minus)-delta-1-tetrahydrocannabinols and (minus)-7-hydroxy-delta-1-tetrahydrocannabinol to blood cells and plasma proteins in man. *J Pharm Pharmacol.* nov 1974;26(11):914-6.
86. Garrett ER, Hunt CA. Pharmacokinetics of delta9-tetrahydrocannabinol in dogs. *J Pharm Sci.* mars 1977;66(3):395-407.
87. Wahlqvist M, Nilsson IM, Sandberg F, Agurell S. Binding of delta-1-tetrahydrocannabinol to human plasma proteins. *Biochem Pharmacol.* sept 1970;19(9):2579-84.
88. Widman M, Nilsson IM, Agurell S, Borg H, Granstrand B. Plasma protein binding of 7-hydroxy- 1-tetrahydrocannabinol: an active 1-tetrahydrocannabinol metabolite. *J Pharm Pharmacol.* juin 1973;25(6):453-7.
89. Bergamaschi MM, Karschner EL, Goodwin RS, Scheidweiler KB, Hirvonen J, Queiroz RHC, et al. Impact of prolonged cannabinoid excretion in chronic daily cannabis smokers' blood on per se drugged driving laws. *Clin Chem.* mars 2013;59(3):519-26.
90. Castillo-Arellano J, Canseco-Alba A, Cutler SJ, León F. The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. *Mol Basel Switz.* 6 avr 2023;28(7):3271.
91. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol.* oct 2015;172(20):4790-805.
92. Xiong W, Cui T, Cheng K, Yang F, Chen SR, Willenbring D, et al. Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors. *J Exp Med.* 4 juin 2012;209(6):1121-34.
93. Xiong W, Koo BN, Morton R, Zhang L. Psychotropic and nonpsychotropic cannabis derivatives inhibit human 5-HT(3A) receptors through a receptor desensitization-dependent mechanism. *Neuroscience.* 16 juin 2011;184:28-37.
94. Anderson LL, Absalom NL, Abelev SV, Low IK, Doohan PT, Martin LJ, et al. Coadministered cannabidiol and clobazam: Preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Epilepsia.* nov 2019;60(11):2224-34.
95. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol.* août 2011;163(7):1479-94.
96. Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzarella E, et al. Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. *ACS Chem Neurosci.* 19 nov 2014;5(11):1131-41.
97. O'Sullivan SE. An update on PPAR activation by cannabinoids. *Br J Pharmacol.* juin 2016;173(12):1899-910.
98. Yamaori S, Ebisawa J, Okushima Y, Yamamoto I, Watanabe K. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. *Life Sci.* 11 avr 2011;88(15-16):730-6.

99. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, Chez M, Flamini R, Marsh ED, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res.* août 2019;154:13-20.
100. Cortopassi J. Warfarin dose adjustment required after cannabidiol initiation and titration. *Am J Health Syst Pharm.* 30 oct 2020;77(22):1846-51.
101. Brown SA, Boyd K, Thomason AR. Geriatric Pharmacotherapy Case Series: Potential Drug Interactions With Antiplatelet Medications and Cannabidiol-A Focus on P2Y12 Inhibitors. *Sr Care Pharm.* 1 avr 2023;38(4):141-7.
102. Qian Y, Gurley BJ, Markowitz JS. The Potential for Pharmacokinetic Interactions Between Cannabis Products and Conventional Medications. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(5):462-71.
103. Buchtova T, Lukac D, Skrott Z, Chroma K, Bartek J, Mistrik M. Drug–Drug Interactions of Cannabidiol with Standard-of-Care Chemotherapeutics. *Int J Mol Sci.* 2 févr 2023;24(3):2885.
104. Fiche info - EPIDYOLEX 100 mg/mL, solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 juin 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61680130>
105. Madeo G, Kapoor A, Giorgetti R, Busardò FP, Carlier J. Update on Cannabidiol Clinical Toxicity and Adverse Effects: a Systematic Review. *Curr Neuropharmacol.* 22 mars 2023;
106. Cunha J, Carlini E, Pereira A, Ramos O, Pimentel C, Gagliardi R, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology.* 1980;21(3):175-185.
107. Drouet M, Hoppe A, Moreau AS, Bonneau JC, Leclere JM, Le Sellin J. Cannabis et allergie croisée alimentaire. *Rev Pneumol Clin.* 1 déc 2017;73(6):290-3.
108. Liskow B, Liss JL, Parker CW. Allergy to marihuana. *Ann Intern Med.* oct 1971;75(4):571-3.
109. Gilbert JD, Grabowski M, Byard RW. Intravenous administration of cannabis and lethal anaphylaxis. *Med Sci Law.* avr 2017;57(2):91-4.
110. Anaphylaxis to ingestion of hempseed (*Cannabis sativa*) - PubMed [Internet]. [cité 28 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12847507/>
111. Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 9 sept 2021;374:n1034.
112. Gelmi TJ, Weinmann W, Pfäffli M. Impact of smoking cannabidiol (CBD)-rich marijuana on driving ability. *Forensic Sci Res.* 3 juill 2021;6(3):195-207.
113. Arkell TR, Vinckenbosch F, Kevin RC, Theunissen EL, McGregor IS, Ramaekers JG. Effect of Cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on Driving Performance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 1 déc 2020;324(21):2177-86.
114. Sénat [Internet]. [cité 19 avr 2023]. Développement économique de la filière du chanvre en France. Disponible sur: <https://www.senat.fr/leg/ppr21-769.html>



Nom, prénom du candidat : PIETRZYK Romain

CONCLUSIONS

Le cannabidiol, un cannabinoïde non psychotrope est disponible en vente libre et d'usage de plus en plus répandu. Les nombreuses allégations thérapeutiques qui lui sont attribuées sont spéculatives. Si son action pharmacologique sur les différentes voies de signalisation cellulaire impliquées dans le sommeil est démontrée dans le modèle animal, la question de l'évaluation du CBD seul sur le sommeil chez l'adulte n'est pas tranchée.

Ce travail avait pour objectif de réaliser une revue systématique de la littérature sur l'efficacité du cannabidiol sur le sommeil en population générale. Cette revue de la littérature a été conduite en suivant les recommandations PRISMA par deux chercheurs indépendants. Les bases de données PubMed, Cochrane et Embase ont été interrogées entre septembre 2022 et mars 2023 afin d'identifier les essais cliniques randomisés traitant du cannabidiol et du sommeil. Les données concernant les modèles d'étude, les caractéristiques de la population, les doses de CBD, la durée du traitement, ainsi que les mesures d'évaluation du sommeil et les effets secondaires ont été extraites. L'évaluation des risques des biais a été évaluée par le Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) et RoBINT.

Cette synthèse méthodique de littérature qui s'intéresse spécifiquement à l'effet du CBD sur le sommeil en population adulte générale est innovante. Elle inclut 11 essais cliniques randomisés et plus de 600 patients dont cinq de très bonne qualité méthodologique. La méta-analyse réalisée ne met pas en évidence un effet positif du CBD sur la quantité ni sur la qualité du sommeil. L'hétérogénéité clinique et statistique des études rend délicate l'interprétation des résultats.

En pratique clinique cette revue systématique de la littérature ne permet pas de recommander le CBD pour améliorer le sommeil chez une population adulte générale devant l'absence d'efficacité démontrée en l'état actuel des connaissances.

Comme le rapporte l'académie nationale de médecine, le flou juridique et scientifique existant autour du CBD ne devrait pas déroger aux règles « d'évaluation critique des méthodes et des résultats », garants de la déontologie et de l'intégrité scientifique.



La réalisation d'essai clinique de bonne qualité ayant pour objectif primaire l'évaluation du sommeil dans de plus large échantillon est nécessaire pour définir la place du CBD dans les troubles du sommeil.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Cachez et Signature


B. ROLLAND Benjamin
Chef de Pôle SERVICE UNIVERSITAIRE D'ADDICTOLOGIE DE LYON
CH LE VINATIER
05, Bd PINEL - BP 30039
69678 BRON Cedex
RPPS : 10005117470



Vu :
Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est


Professeur Gilles RODE
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le



08 JUIN 2023



PIETRZYK Romain et SZARZYNSKI Xavier

Effet du cannabidiol (CBD) sur le sommeil en population générale : revue systématique de la littérature et méta-analyse

RESUME

CONTEXTE

Ces dernières années, de plus en plus de produits dérivés du cannabis à faible teneur en tétrahydrocannabinol (THC) sont apparus. Parmi eux, le cannabidiol (CBD) est disponible en vente libre en France depuis 2021 à condition qu'il contienne moins de 0.3% de THC, se soustrayant à la législation sur les stupéfiants. Leur adoption comme complément alimentaire sur le marché du bien-être est grandissante en partie car leurs vertus thérapeutiques prétendues sont nombreuses : le CBD favoriserait la relaxation, et le sommeil. Un professionnel de santé doit pouvoir donner une information claire et basée sur des preuves scientifiques.

OBJECTIF

Ce travail a pour objectif de réaliser une revue systématique de la littérature sur l'efficacité du cannabidiol sur le sommeil en population générale adulte.

METHODE

Les bases de données PubMed, Cochrane et Embase ont été interrogées entre septembre 2022 et mars 2023. Le but était d'identifier les essais cliniques randomisés ayant pour intervention l'utilisation du cannabidiol avec un taux de THC < 0.3% quel que soit son mode d'administration et ayant l'évaluation du sommeil comme critère de jugement principal ou secondaire. Cette revue de la littérature a été conduite selon les recommandations PRISMA par deux chercheurs indépendants.

RESULTATS

12 essais cliniques randomisés dont cinq de très bonne qualité méthodologique et plus de 600 patients ont été inclus. La méta-analyse réalisée ne met pas en évidence un effet positif du CBD sur la quantité ni sur la qualité du sommeil. L'hétérogénéité clinique et statistique des études rend délicate l'interprétation des résultats.

CONCLUSION

En pratique clinique notre travail ne permet pas de recommander le CBD pour améliorer le sommeil chez une population adulte générale devant l'absence d'efficacité démontrée en l'état actuel des connaissances. Si le bénéfice reste à prouver, les effets secondaires et les interactions médicamenteuses, sont quant à eux bien avérés.

MOTS CLES: "Cannabidiol", "CBD", "Sommeil", "Trouble du sommeil", "Insomnie"