UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ

Année 2022

2022 TOU3 1134
2022 TOU3 1135

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement
par

Louise DELECROIX et Florence VO-VAN

Le 08 novembre 2022

EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS LORS DE L'UTILISATION MÉDICALE DU CANNABIS MÉDICAL ET SES DÉRIVÉS : UNE MÉTA-REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

Directrice de thèse : Docteur Pauline MUNIER

JURY :

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE	**Président**
Monsieur le Professeur Jean-Christophe SOL	**Assesseur**
Monsieur le Professeur Nicolas FRANCHITTO	**Assesseur**
Madame le Docteur Pauline MUNIER	**Assesseur**

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux
Tableau des personnels HU de médecine
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-Francois
Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe
Professeur BOUTAULT Franck
Professeur CARON Philippe
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur GRAND Alain
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MARCHOU Bruno
Professeur PERRET Bertrand
Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur RIVIERE Daniel
Professeur ROUGE Daniel

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire
M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
Mme DULY-BOUHANICK Beatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GAME Xavier	Urologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme SOTO-MARTIN Marie-Eugenia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

P.U. Médecine générale
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopedique et traumatologique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopedique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale
M. MESTHÉ Pierre
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeurs Associés

Professeur Associé de Médecine Générale
M. ABITTEBOUL Yves
M. BOYER Pierre
M. CHICOULAA Bruno
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André

Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène
Mme MALAVAUD Sandra

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme FREYENS Anne
Mme LATROUS Leila
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marielle

REMERCIEMENTS AU JURY

Au Président du jury,

À Monsieur le Professeur Pierre MESTHE,

Professeur des Universités, Médecin Généraliste,

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance. Merci pour votre enseignement, riche en savoirs et de retours d'expériences. Merci pour votre implication et votre regard dans notre travail de fin d'études. Soyez assuré de notre profond respect et notre sincère reconnaissance.

Aux Membres du jury,

À Monsieur le Professeur Jean-Christophe SOL, PU-PH en Neurochirurgie, Responsable Universitaire du D.I.U. des professionnels de santé à la prise en charge de la douleur. Merci pour votre enseignement et votre investissement dans la formation des professionnels de santé.

Nous vous remercions de votre participation à ce jury et de l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

À Monsieur le Professeur Nicolas FRANCHITTO, Chef du service d'addictologie au CHU de Toulouse.

Nous vous remercions de votre participation à ce jury et de l'enthousiasme que vous avez manifesté à l'égard de notre travail. Vous nous faites l'honneur de le juger aujourd'hui.

À Madame le Docteur Pauline MUNIER,

Chef de clinique des Universités, Médecin Généraliste,

Nous te remercions infiniment pour avoir accepté de diriger notre sujet de thèse. Un grand merci pour ton investissement et tes conseils durant ce travail de recherche. Merci pour ta disponibilité, ta bienveillance et ta bonne humeur. Tu as notre gratitude éternelle.

REMERCIEMENTS PERSONNELS DE LOUISE

À mes parents,

Merci Maman pour ton soutien et ta présence malgré les kilomètres. Merci pour ces séances de révisions en duo, ces pauses chronométrées devant « Friends », ces dessins d'anatomie que tu refaisais quand mon fémur ressemblait à une baguette campagnarde. Merci pour les fous rires, merci pour le quotidien.

Merci Papa pour le soutien et la fierté que tu montres au quotidien. Merci pour ces innombrables relectures du mémoire et de la thèse, à traquer la moindre faute d'orthographe ou de syntaxe. Merci pour ces chouettes vacances à la montagne, ces bons petits plats faits maison (je n'aime toujours pas les champignons) et pour ta présence malgré les nombreux kilomètres.

À mes 2 grands frères adorés,

Merci d'être ces deux grands dadets bien trop énergiques pour ma petite personne. Merci pour le soutien manifesté depuis le début. Merci pour ces belles discussions notamment sur les podcasts dédiés aux tueurs en série et Faites entrer l'accusé. Merci de m'avoir supportée toutes ces années même si je suis une adorable petite sœur.

À ma super co-thésarde et amie,

Merci Flo d'avoir accepté que l'on travaille ensemble sur cette thèse. A nos instants du dimanche soir à la coloc aveyronnaise, nos séances de sport improvisées, notre incroyable assiduité aux cours de badminton. A nos visios qui coupent toutes les 30 minutes, ces fous rires nerveux (ou non) tout au long de ce travail, à ton soutien, ta rigueur et ta gentillesse. Tu es d'ores et déjà une médecin géniale et une personne en or. Je te souhaite le meilleur.

À mes amis lillois,

Merci Clément, Mathilde, Clémence, Thomas, Claire, et tous ceux qui ont croisé ma route et embelli ma vie.

Merci Hélène d'être cette personne indispensable à ma vie avec qui je partage des sushis à chaque remontée dans le Nord.

Merci Alissa, ma partenaire de galère depuis la P2. Merci pour ta bienveillance à toute épreuve. Pour nos discussions interminables (et merci à Quentin qui subit nos logorrhées).

Merci Margaux pour ta gentillesse et ta bonne humeur infinie. Merci pour le soutien infaillible sur ces derniers mois.

Merci Anastasia pour nos WE, nos vacances, et notre duo formé il y a plus de 10 ans sur les bancs de la BU.

À mes amis rencontrés à Toulouse,

À mon gang de lillois/bretons/normands expatriés : Merci pour tous ces moments d'anthologie. Merci Delphine pour ta présence et ton soutien permanent. Merci Ethel pour ces conversations parfois insensées et notre passion commune pour L'amour est dans le pré. Merci Mélanie pour nos beaux fous rires et pour ce cours d'Excel mémorable qui a probablement sauvé ma santé mentale et la vie de mon ordinateur.

À Pauline, merci d'avoir accepté d'être ma copine en ce premier jour de fac où j'étais perdue. Pour notre passion commune pour les échantillons de crème et les goûters. Pour l'acrobranche qui m'a fait pleurer deux fois et aux tyroliennes. Tu es une personne incroyable en plus d'être une médecin géniale.

À Valou, merci d'exister. Pour notre rencontre improbable dans ce stage aveyronnais, pour nos fous rires interminables, nos péripéties dignes de séries Netflix, notre incapacité à passer une semaine sans se voir. Pour notre voyage au Pérou. Pour nos futures aventures. Ne change jamais (arrête juste de prendre en photos tes plats).

À Lisa, ma chouquette, ma Dupont, ma jumelle maléfique. Une nouvelle aventure s'offre à nous. Merci pour nos crises de rire qui ont probablement réveillé tout le CH. de Villefranche, nos imitations de T-rex dans les couloirs, notre inadaptation dans les pires moments, notre épopée à vélo. Au duo infernal que l'on va bientôt reformer.

À Vincent. Merci pour ces trois dernières années. Merci pour ces cours d'Excel que je n'ai toujours pas compris. Merci de m'avoir fait découvrir le Tarn, les randos, le roquefort et tes incroyables imitations en tout genre. Merci pour ta patience dans les moments où j'ai possiblement pu être un tantinet stressée et désagréable.

À toute l'équipe médicale et paramédicale du CSG et du SSR de la Croix du Sud,

Merci de m'avoir si bien accueillie dans votre équipe. Merci Aline et Jean, vous m'avez appris tellement de choses. Merci pour votre bonne humeur, vos rires, votre accueil, vos

conseils et votre patience. Merci Thomas pour ces milliers de cafés double qui me permettaient d'être à jour sur les potins, ta désadaptation totale à la vie en société parfois, ton humour et ta bonne humeur même quand tu t'énerves. Merci à toute l'équipe paramédicale pour les rires, le partage, le soutien dans les moments plus compliqués.

Aux médecins et maîtres de stages rencontrés le long de mon parcours, merci pour tout l'apprentissage, la patience, le dévouement et la bonne humeur. Merci de m'avoir fait découvrir cette si belle spécialité qu'est la médecine générale.

A toutes ces belles rencontres…

REMERCIEMENTS PERSONNELS DE FLORENCE

À mes parents,

Merci pour tout l'amour que vous me portez. Merci de votre confiance. Merci d'avoir cru en moi, lorsque je vous ai annoncé ma nouvelle aventure : reprendre mes études de médecine. Merci de votre accompagnement tout au long de ce chemin. On est une sacrée équipe. Ca y est Maman, Papa ! Nous y sommes arrivés !

A ma Maman,

Merci de m'avoir transmis ta force d'esprit, ton énergie et ton courage. Ta tendresse éternelle et ta joie de vivre m'ont permis de surpasser tous les obstacles sur mon chemin. Merci pour tes bons petits plats et tes muffins si irrésistibles. Merci pour avoir roulé des nems ensemble avant ma reprise d'études. Merci pour être toujours à mes cotés.

A mon Papa,

Merci de m'avoir transmis ton regard critique et observateur. Merci d'avoir éveillé ma curiosité et de m'avoir appris à bricoler. Merci pour ton soutien quotidien, de m'avoir épaulé dans les moments difficiles et d'avoir pris soin de moi. Merci de m'avoir appris à me surpasser.

A Philippe,

Merci à mon super génialissime petit frère et premier patient. J'ai adoré les expériences sur la table à repasser. Merci pour la colocation sensationnelle pendant mes années d'externat. Merci pour ton écoute inconditionnelle à n'importe quelle heure de la journée et tes bons conseils. Ta bienveillance m'a sauvé à maintes reprises. Merci pour ton humour et tes blagues qui me redonnent toujours le sourire.

A mon Amour,

Merci Mimi pour ton sourire au quotidien. Merci d'être présent à mes cotés. Merci pour ton soutien et tes bons petits plats mijotés dans ta super cocotte. Merci pour ta tendresse dans mes moments de blues. Merci de faire face aux chutes du Niagara, qui surviennent à certains moments et pour des raisons incompréhensibles. Merci de m'avoir fait découvrir la

randonnée avec la mention spéciale « de nuit à coté d'une rivière », mon premier camping, l'escalade, la voile, le kite surf et le wind surf. Maintenant, à nous le surf avec le bon pied cette fois !!!! et d'autres aventures. Merci pour mes premiers pas en swing. Merci pour tes réflexions pertinentes qui m'ont bien aidé dans mon travail. Merci de me pousser à aller toujours plus loin et plus haut, comme quand tu m'as emmené dans le ciel. Merci pour ton Amour et ta force tranquille ! I love You !

A ma co-thésarde et mon amie,

Merci Louise, ma génialissime coloc aveyronnaise et voisine de quartier, et super co-interne de m'avoir fait confiance pour ce travail de thèse. Merci pour tous les fous rires et les prises de tête sur le sujet. Merci pour les séances de sport et de boxe à la coloc. Set et match au Badminton :) Tu vas me manquer lorsque tu seras dans les îles. Tu es un super médecin. Je te souhaite de t'épanouir pleinement personnellement et professionnellement.

A « mes Copains d'abord »

Merci Marion P. et Marion R., MJ, Guigui, et mes Co-internes de la joyeuse coloc aveyronnaise, Lisa qui sait si bien chalouper, Flavien et sa chauve –souris. Nous avons partagé de sacrés moments : heures de colles, bachotage à la bibliothèque, stages et gardes interminables. J'en garde de très bons souvenirs. Merci Valou, pour ta livraison de chocolats, sans toi il n'y aurait peut être pas de Mimi.

A Mamie Josy,

Merci pour ton aide et ta bienveillance. Ta rencontre m'a permis de m'épanouir et de savoir exactement où je voulais aller. Merci pour les fous rires ariégeois qui me manquent tant. (Attention au spéculos !) Je t'aime Mamie Josy !

A Papi Berger, Mamou et Papou,

Merci de m'avoir soutenu depuis mon enfance. Merci Papi Berger de m'avoir fait découvrir les montagnes et les vaches. Excuse-moi, de ne pas avoir été présente lorsque tu es parti. Tous ses efforts sont récompensés. Merci Mamou et Papou pour vos encouragements. Vous avez été les premiers dans la confidence. Merci pour votre amitié.

A mes supporters : Marie ma super coach, Émilie mon amie d'enfance qui sait toujours voir le bon coté, Nancie dont j'adore le perfectionnisme et l'humour, Laure avec qui j'adore faire des soirées et refaire le Monde, Jojo et sa Melle K, Vincent le tout puissant géant, Lolotte au tempérament charmant (ton stétho me suit toujours). Merci de m'avoir soutenu durant toutes ses années. Depuis le collège pour certains jusqu'à ce jour, on a toujours pris soins des uns et des autres. Merci pour les rendez vous tous les ans !

A mes maîtres de stage et médecins généralistes rencontrés,

Merci pour votre accueil, vos enseignements riches en Savoir, Savoir-faire et Savoir-être.

Merci pour m'avoir transmis au cours des différents stages votre amour pour la médecine générale. Grace à vous, je suis médecin.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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 et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Tables des matières

Listes des Abréviations i
Liste des annexes ii
1. Introduction 1
1.1. Le Cannabis sativa et le système endocannabinoïde 1
1.1.1. Le Cannabis sativa 1
1.1.2. Le système endocannabinoïde 2
1.2. Les formes thérapeutiques 2
1.3. Les aspects légaux 3
1.3.1. Aux États-Unis 3
1.3.2. En Australie 4
1.3.3. Au Canada 4
1.3.4. En Europe 4
1.3.5. Un point particulier sur la législation en France 5
1.4. Les effets indésirables : définition et classification 5
1.5. La question de recherche et les objectifs 6
2. Matériel et méthode 7
2.1. Choix méthodologique 7
2.2. Critères d'inclusion et de non-inclusion des articles 7
2.3. Sources d'informations et stratégie de recherche 8
2.4. Sélection d'articles 9
2.5. Évaluation de la qualité des articles 10
2.6. Extraction des données 10
2.7. Analyse des données 11
3. Résultats 12
3.1. Sélection des études 12
3.2. Caractéristiques des études sélectionnées 14
3.3. Extraction des données et principaux résultats 14
3.4. Évaluation de la qualité 25
3.5. Analyse et synthèse des résultats 25
4. Discussion 26
4.1. Principaux résultats 26
4.2. Forces et limites 29
4.2.1. Les forces 29
4.2.2. Les limites 29
4.3. Perspectives 30

5. Conclusion 35
6. Références bibliographiques 36
7. Annexes 41

LISTES DES ABREVIATIONS

- AGREE : *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation instrument*
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- AMSTAR : *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- CBD : Cannabidiol
- CYP : Cytochrome P
- EBM : *Evidence Based Medecine* (médecine basée sur les preuves)
- EI : Effets Indésirables
- FDA : *Food and Drug Administration*
- HAS : Haute Autorité de Santé
- GRADE : *Grades of Recommendations Assessment Development and Evaluation*
- IC : Intervalle de confiance / *CI = confidence interval*
- INR : *International Normalized Ratio*
- MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities*
- MeSH : *Medical Subjects Headings*
- NC : Non Connu
- NICE : *National Institute for Health and Care Excellence*
- ONU : Organisation des Nations Unies
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- OR : *Odds Ratio*
- PO : Per Os (par voie orale)
- PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
- R-AMSTAR : AMSTAR révisé
- RD : *Risk Difference*
- RPC : Recommandations pour la Pratique Clinique
- RR : Risque Relatif
- SEP : Sclérose En Plaques
- THC : Δ9-tétrahydrocannabinol
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES ANNEXES

- ANNEXE 1 : Le système endocannabinoïde
- ANNEXE 2 : Classification des effets indésirables selon l'OMS
- ANNEXE 3 : Grille PRISMA
- ANNEXE 4 : Grille R-AMSTAR
- ANNEXE 5 : Grille AGREE II
- ANNEXE 6 : Évaluations détaillées de la qualité des études
- ANNEXE 7 : Classification GRADE utilisée dans les articles
- ANNEXE 8 : Liste des articles inclus et exclus

1. INTRODUCTION

Le cannabis est un des médicaments les plus anciens au monde. Il était utilisé depuis des millénaires en Chine, en Inde, puis a été introduit en Europe au XIX^{ème} siècle. Ses vertus étaient multiples, notamment sur le plan antalgique. Son usage a décliné au cours du XX^{ème} siècle, en partie à cause de ses différents effets psychoactifs recherchés lors de consommations récréatives. Cette tendance a amené les instances publiques à le qualifier de substance illicite dès 1961 (Convention de ONU) (1).

Depuis une vingtaine d'années, le cannabis connait à nouveau un grand intérêt sur le plan médicinal. Ses différents composés actifs comme le Δ9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD) ont été étudiés et sont utilisés dans le cadre de plusieurs pathologies, ce qui a amené le cannabis médical à être progressivement accepté et légalisé dans plusieurs États.

1.1. Le Cannabis sativa et le système endocannabinoïde

1.1.1. Le Cannabis sativa

Le *Cannabis sativa* est une plante herbacée annuelle de la famille des Cannabacées. La classification taxonomique de cette plante est très complexe. À ce jour, une partie de la communauté scientifique considère qu'il existe trois espèces de chanvre : *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* et *Cannabis ruderalis.* Une autre partie considère qu'il existe une espèce unique *sativa* déclinée en variétés et sous-espèces multiples. Ces variétés se divisent en deux catégories : les variétés « psychotropes » riches en THC et les variétés « textiles » pauvres en THC. La différence entre ces deux types n'est pas clairement établie et de nombreuses formes intermédiaires existent (2).

La majeure partie des composés actifs du *Cannabis sativa* est constituée de phytocannabinoïdes et de terpènes. Une soixantaine de phytocannabinoïdes ont été identifiés et sont divisés en dix classes distinctes, dont les deux principales sont :

- la classe du Δ9-tétrahydrocannabinol (THC) : il est le principal composé chimique possédant des propriétés psychotropes. Il est majoritaire dans les variétés psychoactives et possède aussi des propriétés euphorisantes, analgésiques, anti-inflammatoires, antioxydantes et antiémétiques.
- la classe du cannabidiol (CBD) : il dérive de l'acide cannabidiolique. Il est majoritaire dans les variétés textiles et contrebalance les effets pharmacologiques du THC. Il

possède des propriétés anxiolytiques, antipsychotiques, anti-inflammatoires, antioxydantes et antispasmodiques (3) (4).

Cannabis sativa contient également 140 terpènes. Ils sont à l'origine de son odeur et de son goût. Ils sont retrouvés dans l'huile essentielle de la plante obtenue principalement par distillation. Ils possèderaient des propriétés antiseptiques pulmonaires, antioxydantes, anti-inflammatoires, relaxantes et joueraient un rôle dans la pharmacocinétique des phytocannabinoïdes (2).

1.1.2. Le système endocannabinoïde

Les endocannabinoïdes sont produits directement par le corps humain et certains animaux. Comme les phytocannabinoïdes, ils activent des récepteurs endocannabinoïdes spécifiques, notamment les CB1 et CB2, qui enclenchent à leur tour l'activation de cascades enzymatiques. Cet ensemble constitue un système de signalisation contribuant au maintien de l'homéostasie du corps humain (5). Le fonctionnement du système endocannabinoïde est détaillé dans l'Annexe 1.

Les endocannabinoïdes produisent des effets somatiques similaires à ceux induits par les phytocannabinoïdes avec :

- des effets moteurs : effet inhibiteur sur le contrôle de la motricité
- des effets antinociceptifs
- des effets sur la mémoire : diminution des acquisitions des apprentissages et de la mémoire de travail, pas d'effet sur la mémoire de référence
- des effets sur le sommeil : augmentation du sommeil
- des effets antagonistes sur l'anxiété et l'agressivité
- des effets stimulants sur l'appétit
- des effets vasculaires : vasodilatation, diminution de la pression intra-oculaire

1.2. Les formes thérapeutiques

Les cannabinoïdes synthétiques issus de l'industrie pharmaceutique et les phytocannabinoïdes sont utilisés à des fins thérapeutiques dans plusieurs pays. Les principales formes sont résumées dans le Tableau 1 (6) (7).

Tableau 1 : Principales formes thérapeutiques de cannabis médical commercialisées.

Nom commercial et DCI	Composition	Indication	Forme galénique
Sativex® (Nabiximols)	THC + CBD Phytocannabinoïdes	Douleurs spastiques de SEP	Spray sublingual
Marinol®, Syndros® (Dronabinol)	THC synthétique	Nausées et vomissements chimio induits et/ou HIV	Capsule
Césamet® (Nabilone)	Cannabinoïde synthétique similaire au THC	Nausées et vomissements chimio induits et/ou HIV	Capsule
Bedrocan® Bediol® Bedrobinol® Bedica®	Fleurs de chanvre Bedrocan : 22 % THC, < 1 % CBD Bediol : 6 % THC, 8 % CBD Bedrobinol : 13,5 % THC, < 1 % CBD Bédica : 14 % THC, < 1 % CBD	Douleurs spastiques de SEP, nausées, perte d'appétit liée au cancer, HIV, hépatites, douleurs chroniques réfractaires, glaucome, syndrome de Gilles de la Tourette	Vaporisation ou granules
Epidiolex® Cibdol® (Cannabidiol)	CBD	Syndrome de Dravet et syndrome de Lennox-Gastaut	Suspension buvable

1.3. Les aspects légaux

1.3.1. Aux États-Unis

Trente-huit des cinquante États ont légalisé le cannabis à usage médical, avec des lois qui varient selon les Etats. La Californie est le premier État à le légaliser en 1996, en dépénalisant la possession, l'usage et la culture de cannabis pour les patients possédant une recommandation « écrite ou orale » de leur médecin. Les principales indications jugées éligibles sont : l'arthrite, la cachexie, le cancer, les douleurs chroniques, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'épilepsie, les migraines et la sclérose en plaques (SEP).

De 1970 à 1990, plusieurs États ont adopté des lois symboliques qui ont libéralisé dans une certaine mesure leurs politiques en matière de cannabis à usage médical (comme sa légalisation sur ordonnance médicale). Ces lois restent symboliques car, paradoxalement, la loi fédérale interdit aux médecins de prescrire du cannabis, une drogue du « *Schedule I* » (à fort risque d'abus). Certains États ont même autorisé la « nécessité médicale » comme argument de défense devant un tribunal d'État, tandis que d'autres créent des « programmes de recherche » sur son utilisation médicale.

Notons que la *Food and Drug Administration* (FDA) n'a pas approuvé la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du cannabis pour le traitement d'une pathologie ou de symptômes. Elle n'a pas déterminé son innocuité, ni son efficacité dans le

traitement des pathologies. L'agence a cependant approuvé quatre produits liés au cannabis : *Epidiolex® (CBD)* pour les syndromes de Lennox-Gastaut ou syndrome de Dravet, *Marinol®, Syndros®* et *Cesamet® (THC synthétique)* pour le traitement de l'anorexie et la cachexie liée au VIH, et le traitement des nausées et vomissements liés aux chimiothérapies (8) (9).

1.3.2. En Australie

En 2016, l'Australie a décidé d'autoriser la culture et l'utilisation sur son sol de cannabis à des fins thérapeutiques. Sa production de masse et son usage récréatif restent illégaux. En 2019, le ministre fédéral de la Santé a ouvert MEDIFARM, la première ferme de cannabis à usage médical dont les produits seront utilisés pour le traitement de patients souffrant de douleurs chroniques ou de maladies telles que l'épilepsie, et la SEP (10) (11).

1.3.3. Au Canada

Au Canada, le règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales, mis en place par Santé Canada (ministère de la Santé) en juillet 2001, définit deux catégories de patients éligibles :

- Patients victimes de « souffrances aigües » causées par les pathologies suivantes : SEP, lésion ou maladie de la moelle épinière, cancer, VIH, formes graves d'arthrite et/ou épilepsie.
- Patients présentant des symptômes pathologiques graves autres que ceux précédemment décrits.

La demande du patient éligible doit être appuyée par un médecin. L'accès au cannabis médical se fait soit en l'achetant directement auprès d'un vendeur autorisé par le gouvernement fédéral, soit en s'inscrivant auprès de Santé Canada afin de pouvoir en cultiver en petites quantités pour ses besoins médicaux, soit en chargeant quelqu'un d'autre d'en produire (12).

1.3.4. En Europe

L'Allemagne, l'Autriche, l'Espagne, la Finlande, le Royaume-Uni et l'Italie ont déjà légalisé le cannabis thérapeutique (13).

Aux Pays-Bas, l'usage et la culture personnelle de cannabis sont légaux mais le commerce est réglementé. Les pharmacies distribuent le cannabis médical sur ordonnance médicale depuis 2003 (14).

1.3.5. Un point particulier sur la législation en France

L'usage, l'importation, la vente, le transport et la production de cannabis sont strictement interdits par la loi. Ainsi, son usage médical n'est pas autorisé en France. Toutefois, depuis 2001, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a délivré des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) pour le dronabinol dans certaines situations spécifiques (douleurs résistantes aux traitements standards, nausées, perte d'appétit, pathologies inflammatoires du système nerveux…) (15).

Le SATIVEX® (nabiximols) a obtenu son AMM en janvier 2014, pour l'indication des « spasticités dans la SEP après échec des autres thérapeutiques ». Neuf mois plus tard, son remboursement à 15 % dans cette indication est validé par la Haute Autorité de Santé (HAS). Pourtant, il n'est toujours pas commercialisé en raison d'un désaccord entre le gouvernement et le laboratoire *Almirall* sur son prix de vente (16) (17).

Le 25 octobre 2019, l'Assemblée nationale autorise une expérimentation de l'usage du cannabis médical dans le cadre de l'examen du projet de budget de la Sécurité sociale pour 2020. Il a fallu attendre 2021, en raison de la pandémie de COVID, pour que cette expérimentation (sur une durée de deux ans) soit mise en œuvre par l'ANSM. 3000 patients devraient être inclus avec un suivi médical allant de six à vingt-quatre mois. Deux mois après le début de l'expérimentation, 325 patients ont été intégrés au programme. Un an plus tard, un quart des volontaires ont dû interrompre le traitement à cause d'effets secondaires trop importants (18).

1.4. Les effets indésirables : définition et classification

Selon l'OMS, un effet indésirable est « *une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse)* » (19).

Un effet indésirable grave est un effet indésirable mortel ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale (19).

La classification des effets indésirables est détaillée dans l'Annexe 2.

1.5. La question de recherche et les objectifs

Nos recherches bibliographiques ont mis en évidence une efficacité limitée dans certaines indications, mais surtout un manque de preuve d'efficacité pour beaucoup d'autres pathologies. Des effets indésirables étaient décrits dans ces études. Malgré tout, l'intérêt du grand public pour le cannabis médical est grandissant, et nous voyons fleurir de nombreux magasins de vente libre de CBD. Nous avons donc voulu étudier les effets indésirables du cannabis médical et de ses dérivés, afin de conseiller et d'informer au mieux nos patients.

Notre question de recherche était : Quels sont les effets indésirables du cannabis médical et de ses dérivés ?

L'objectif principal était d'étudier les effets indésirables du cannabis médical et ses dérivés.
L'objectif secondaire était d'établir une fiche de conseils pour les patients et les professionnels de santé, utilisable en soins premiers.
Nous avons réalisé pour cela une méta-revue systématique de la littérature.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1. Choix méthodologique

Une méta-revue systématique de littérature a été réalisée suivant les recommandations de la *Cochrane Handbook* (20). Elle consistait à synthétiser des revues systématiques de la littérature et des méta-analyses pour obtenir un ensemble de données pertinentes issues de *l'Evidence Based Medicine* (EBM), utilisable en pratique clinique. Elle permet de répondre à une question de recherche le plus précisément possible, avec des données de qualité en minimisant les biais.

Pour renforcer ces données, des recommandations de bonnes pratiques et des guides thérapeutiques ont été inclus. Les études de portée jugées pertinentes étaient également incluses, en prenant en compte leur niveau de preuve moins élevé.

L'élaboration de cette méta-revue a suivi la méthodologie décrite dans la grille de lecture PRISMA (21) pour garantir une qualité rédactionnelle (Annexe 3).
Deux auteures ont participé à cette thèse. Elles ont effectué indépendamment chaque étape de cette méta-revue. Celle-ci n'a pas été soumise à un enregistrement d'un protocole de revue de la littérature.

2.2. Critères d'inclusion et de non-inclusion des articles

Les critères d'inclusion des articles étaient les suivants :

- Types d'articles : revues systématiques de la littérature, méta-analyses, recommandations de bonnes pratiques, études de portée
- Date de publication : du 1er janvier 2012 au 14 mars 2022
- Langue : anglais et français
- Population : adultes de plus de 18 ans, en excluant les femmes enceintes et allaitantes
- Intervention : adultes ayant reçu en traitement du cannabis médical, quelle que soit l'indication thérapeutique
- Critères d'analyse : revues étudiant les effets indésirables du cannabis médical

Les critères de non-inclusion des articles étaient les suivants :

- Les articles traitant exclusivement du cannabis récréatif
- Les articles intégrant essentiellement dans leur analyse une population non naïve de cannabis récréatif

- Les articles intégrant essentiellement une population d'enfants
- Les articles traitant trop spécifiquement des interactions moléculaires du cannabis thérapeutique et de la pharmacologie
- Les articles ayant un score PRISMA/R-AMSTAR (22) insuffisant < 50%
- Les articles ayant une analyse peu détaillée sur les effets indésirables du cannabis médical

2.3. Sources d'informations et stratégie de recherche

La recherche bibliographique a été effectuée sur les bases de données internationales PubMed, Embase et Google Scholar. Les résultats de cette recherche ont été extraits le 14 mars 2022.

La recherche de la littérature grise a été réalisée du 15 mars au 1er aout 2022. Cette recherche était manuelle au travers des lectures des références des articles sélectionnés et de la base de données PROSPERO (23) sur les revues systématiques en cours ou non publiées.
Plusieurs équations de recherche ont été construites à partir de termes anglais du thésaurus MeSH. Elles ont été utilisées pour chaque moteur de recherche dans le but de répertorier un maximum d'articles et d'augmenter la sensibilité de la recherche.

Le Tableau 2 montre les équations de recherche utilisées avec les différentes bases de données.

Tableau 2: Bases de données et équations de recherche

Base de données	Équations de recherche
PubMed	(((cannabis based medicine) OR (cannabidiol) OR (medical marijuana)) AND ((side effect) OR (adverse effect) OR (harms) OR (safety)))
	Limits: systematic reviews, meta-analysis guideline
	Search language: English, French
	Publications date: from 01/01/2012 to 14/03/2022
Embase	'Adverse effects' OR 'side effects' OR 'harms' AND /-'cannabidiol' OR 'cannabis based medicine' OR 'medical cannabis'
	Limits: systematic reviews, meta-analysis guideline
	Search language: English, French
	Publications date: from 2012 to 2022
Google Scholar	(medical cannabis) OR cannabinoids AND side effects OR adverse effects en recherche avancée
	Timespan: 2012-2022
	Search language: English, French

2.4. Sélection d'articles

La sélection des articles a été réalisée en plusieurs étapes, chacune de façon indépendante et en aveugle par les deux auteures de cette thèse. Les doublons ont été exclus à l'aide du logiciel ZOTERO® et manuellement.

Dans un premier temps, les revues ont été sélectionnées en fonction des titres. Seules les revues avec un titre en lien avec les termes MeSH ont été incluses.

Dans un second temps, les revues ont été sélectionnées après lecture des abstracts. Seules les revues avec des abstracts répondant à l'objectif principal ont été retenues.

Pour finir, les revues dont l'abstract répondait à l'objectif principal ont été lues dans leur intégralité. Seules celles qui correspondaient aux critères d'inclusion et à l'objectif principal ont été incluses dans l'analyse de cette méta-revue.

A la fin de chaque étape, les données des deux chercheuses ont été mises en commun et discutées pour aboutir à un consensus des résultats. Si un désaccord persistait, il était résolu par une tierce personne : la directrice de thèse.

2.5. Évaluation de la qualité des articles

Les études incluses dans cette méta-revue ont été évaluées par chaque chercheuse de façon indépendante. Les scores d'évaluation ont été ensuite confrontés et discutés lors de désaccords pour aboutir à un score final définitif.

La qualité méthodologique des revues systématiques et des méta-analyses a été évaluée à l'aide d'une grille de lecture PRISMA. La check-list PRISMA (21) est un outil pour la rédaction de revues systématiques et méta- analyses, et d'évaluation du rapport de ce type d'articles. Il est constitué de lignes directrices avec une cotation de 27 items pour les méta-analyses et 22 items pour les revues systématiques de littérature. Pour les études de portée, une grille de lecture adaptée PRISMA-2 était utilisée. Elle contient 22 items.

L'évaluation quantitative de la qualité méthodologique de ces revues était réalisée avec une autre grille intitulée : R-AMSTAR (22), version adaptée de la grille AMSTAR (Annexe 4). Cette grille est constituée de 11 items cotés entre 1 et 4 selon le nombre de critères retrouvés. Les scores peuvent aller jusqu'à 44 pour les méta-analyses et 40 pour les revues systématiques de littérature.

Les recommandations de bonnes pratiques et les guides thérapeutiques étaient évalués par la grille AGREE-II (24) (Annexe 5). Cet outil évalue la rigueur méthodologique et la transparence du processus d'élaboration de ces recommandations. Le score obtenu est un pourcentage issu de 23 questions organisées en six domaines.

Cette évaluation des différentes revues retenues a permis de hiérarchiser les données et d'exclure les revues dont les scores étaient trop faibles afin de ne retenir que les données les plus pertinentes.

2.6. Extraction des données

Les données des revues retenues pour cette méta-revue ont été extraites sous forme de tableaux selon la grille de lecture présentée dans le Tableau 3.

Tableau 3: Grille de lecture

1	Références de l'étude (titre, auteurs, pays, année de publication)
2	Caractéristiques de la population étudiée
3	Méthode de recherche (revue systématique de la littérature, méta-analyse, recommandations, étude de portée)
4	Scores de qualité (PRISMA/PRISMA-2 /R-AMSTAR /AGREE-II)
5	Type de cannabis médical utilisé
6	Principaux résultats
7	Forces et limites
8	Conflits d'intérêts et financement

Les articles ont été hiérarchisés par qualité décroissante.

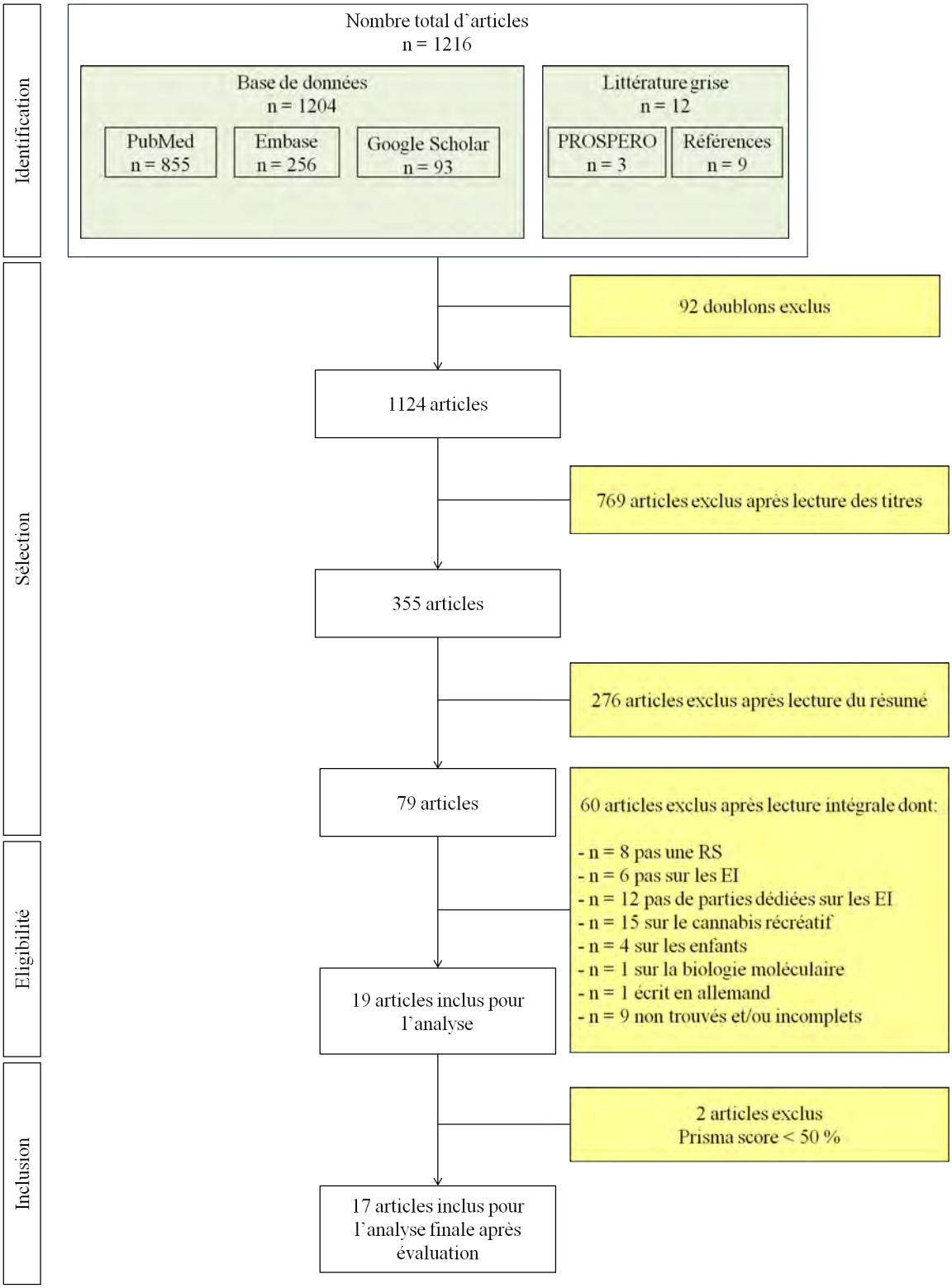
2.7. Analyse des données

Une synthèse narrative par comparaison et rapprochement des données a été réalisée selon le guide méthodologique de Popay J.et al.(25). A partir de cette synthèse, une fiche de conseils pour les patients et les professionnels de santé a pu être élaborée.

3. RESULTATS

3.1. Sélection des études

La recherche bibliographique sur les différentes bases de données et dans la littérature grise a permis d'obtenir 1216 articles. Après exclusion des doublons, il restait 1124 articles. Suite à la lecture des titres et des abstracts, 79 articles ont été lus dans leur intégralité. Après lecture complète, seuls les articles répondant aux critères d'inclusion ont été retenus. À la suite d'une évaluation méthodologique selon la grille de lecture PRISMA, 2 articles ont été exclus pour un score inférieur à 50 %. Au total, 17 articles ont été retenus et inclus pour l'analyse de cette méta-revue. Les étapes de cette sélection sont décrites dans le diagramme de flux présenté dans la Figure 1.



n : nombre d'articles
EI : Effets Indésirables
RS : Revues Systématiques

Figure 1 : Diagramme de flux de sélection des articles

3.2. Caractéristiques des études sélectionnées

Parmi les articles sélectionnés pour l'analyse, nous avons trouvé 6 revues systématiques de la littérature dont 2 études de portée, 9 revues systématiques de la littérature avec méta-analyse et 2 guides de recommandations. La plus ancienne datait de 2015 et la plus récente de 2021. Sur le premier tour de sélection, une des études de portée avait été exclue à cause de sa nature. Nous l'avons retrouvée en recherchant manuellement les références des articles, et, après discussion avec notre directrice de thèse, nous avons décidé de l'intégrer en tenant compte de son niveau de preuve moins élevé.

Le type de cannabis étudié dans les articles sélectionnés était très variable, avec des galéniques et des compositions différentes. Nous avions principalement les produits suivants : dronabinol, nabiximols, nabilone, levonantradol, THC seul, CBD seul (Epidiolex®), THC:CBD combiné, cannabinoïdes synthétiques, fleur de cannabis, huile de cannabis, cannabis naturel.

La population étudiée dans les différents articles était également très variable. C'était majoritairement une population adulte, souffrant de pathologies diverses, habituellement naïve de cannabis. Nous avons choisi de ne pas traiter les données incluant les enfants, bien qu'elles soient présentes dans certaines études.

Nous avons repéré un conflit d'intérêt dans une des études analysées. Les financements pouvaient être privés ou publics. Ils n'étaient parfois pas précisés.

Ces caractéristiques sont résumées dans les Tableaux 4 et 5 avec les principaux résultats.

3.3. Extraction des données et principaux résultats

Les Tableau 4 et Tableau 5 résument les principales caractéristiques des articles, et leurs principaux résultats. Les articles ont été hiérarchisés par qualité décroissante en listant les revues systématiques et les méta-analyses d'une part et les Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) d'autre part.

Tableau 4 : Extraction des données et scores d'évaluation – Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

N°	Auteur/Année	Méthodologie	Population	Qualité	Intervention	Forces et limites	Conflit d'intérêt et financement
1	Mari Carmen Torres-Moreno & al (26) 2018	Revue systématique de la littérature et méta-analyse	Patients adultes atteints de SEP, avec spasticité, douleur et dysfonctions vésicales	PRISMA 27/27 = 100 % R-AMSTAR 41/44 = 93 %	Nabiximols Dronabinol Nabilone THC:CBD PO et oro-muqueux Extrait de cannabis PO	Forces : étude bien menée avec méthodologie rigoureuse, haut niveau de preuve, prise en compte des conflits d'intérêt dans l'analyse des résultats, étude de sensibilité Limites : petit nombre d'essais analysés, hétérogénéité sur la durée des traitements, les échelles de mesure ; possible biais de publication ; difficulté pour la répartition en aveugle des interventions dans une des études, augmentant le risque d'effet placebo.	Non Public

17 essais cliniques ont été analysés pour un total de 3161 patients.

Objectifs : Évaluer l'efficacité et la tolérance des cannabinoïdes médicaux chez les patients atteints de sclérose multiple / SEP.

5357 effets indésirables ont été évalués dans la méta-analyse, et 325 effets indésirables graves.

Il existe un risque plus élevé d'effets indésirables dans les traitements actifs par rapport au placebo pour le :
-Nabiximols (RR, 1,80 patients-années ; IC à 95 %, 1,53-2,12 patient-années)
-Dronabinol (RR, 1,62 patients-années ; IC à 95 %, 1,12-2,34 patients-années)
-Cannabinoïdes (RR, 1,72 patients-années ; IC à 95 %, 1,46-2,02 patients-années)

Il existe également une augmentation du risque d'abandon de l'essai lié à un EI avec le cannabis naturel PO (RR, 3.11 patients-années 95 % CI, 1.54-6.28 patients-années), le nabiximols (RR, 2.20 patient-années ; 95 % CI, 1.34-3.59 patients-années), le dronabinol (RR, 4.12 patients-années ; 95 % CI, 2.39-7.11 patient-année), et les cannabinoïdes (RR, 2.95 patients-années; 95 % CI, 2.14-4.07 patients-années), mais pas avec le nabilone.
La méta-analyse n'a pas retrouvé un résultat statistiquement significatif pour le risque d'apparition des EI graves, entre le placébo et les traitements actifs.

On retrouve un risque plus élevé chez les cannabinoïdes en ce qui concerne :
- **Vertiges, sensation d'ébriété, ataxie**
- **Sécheresse buccale**
- **Asthénie**
- **Somnolence, troubles de la mémoire**

L'analyse de sensibilité n'a montré aucune différence pertinente (11,3 % de résultats devenus significatifs ou inversement en efficacité, 8,4 % en tolérance) affectant les résultats obtenus, ce qui traduit un niveau de certitude élevé concernant les résultats.
L'efficacité des cannabinoïdes est limitée dans le traitement des douleurs, de la spasticité et des dysfonctions vésicales.

Au total : Cette étude met en évidence un risque relatif plus important pour les EI non graves avec les cannabinoïdes et l'extrait de cannabis. Il n'y a pas d'augmentation du risque relatif pour les effets indésirables graves. Les cannabinoïdes semblent produire une réduction limitée et légère de la spasticité ressentie, de la douleur et du dysfonctionnement de la vessie chez les patients atteints de SEP, mais aucun changement dans la spasticité mesurée objectivement. Il semble que les études sponsorisées aient favorisé le traitement actif dans certains résultats d'efficacité.

N°	Auteur/Année	Méthodologie	Population	Qualité	Intervention	Forces et limites	Conflit d'intérêt et financement
2	Boland E. et al. (27) 2020	Revue systématique de la littérature et méta-analyse	Patients adultes traités par cannabinoïdes pour les douleurs liées au cancer	PRISMA 27/27 = 100 % R-AMSTAR 39/44 = 89 %	Nabiximols THC:CBD Extrait de THC Cannabis médical Sativex®	Forces : revue systématique rigoureuse avec inclusion de littérature grise, bonne qualité des études, peu de risque de biais. Limites : hétérogénéité des études sur les produits étudiés, durée d'exposition, évaluation des critères d'efficacité ; maintien de traitements antidouleurs dans certaines études pouvant avoir un impact sur la survenue d'EI ; nombre élevé d'abandons et de décès pouvant impacter les résultats statistiques.	Non Privé
6 essais cliniques étudiés avec 1460 participants dans la revue systématique et 5 études dans la méta-analyse avec 1442 participants. **Objectifs** : Évaluer les effets du cannabis médical dans le traitement de la douleur d'origine cancéreuse et ses effets indésirables, dont l'abandon du traitement Il n'existe pas de différence statistiquement significative dans la réduction des douleurs cancéreuses traitées soit par cannabis médical soit par placébo. La méta-analyse met en évidence un rapport de cote plus important de somnolence et de vertiges dans le groupe cannabinoïdes versus placebo, de manière significative (respectivement OR 2.69 (1.54 à 4.71), $p < 0.001$, et OR 1.58 (1 à 2.51), $p = 0.05$). Le rapport de cote est également plus important pour les nausées et vomissements mais statistiquement non significatif. Le taux d'abandon du traitement à cause des effets indésirables est plus important dans le groupe traité par cannabis médical. Cependant, ce taux n'est pas statistiquement significatif : OR 1.33 (0.95 to 1.85, $p = 0.10$). Il n'y a pas d'EI grave signalé. **Au total** : Les cannabinoïdes semblent bien tolérés dans l'ensemble, avec des EI non graves, mais l'efficacité dans le traitement de la douleur liée au cancer n'est pas prouvée.							
3	Amini Lari M.et al. (28) 2021	Revue systématique de la littérature avec méta-analyse	Adulte souffrant des douleurs chroniques avec des troubles du sommeil	PRISMA 27/27 = 100 % R-AMSTAR 37/44 = 84 %	Cannabis fumé, vaporisé Préparations orales THC/CBD	Forces : méthodologie rigoureuse, première revue sur les effets du cannabis médical et cannabinoïdes sur les troubles du sommeil Limites : preuve d'efficacité faible ou très faible quand elle existe ; hétérogénéité importante des études ; pas d'analyse de dose-effet ; possible prise de traitements concomitants pouvant altérer les résultats ; études menées uniquement sur des courtes durées.	Non NC
39 essais ont été analysés (avec 5100 patients) dont 38 essais évaluant le cannabis oral et 1 essai évaluant le cannabis inhalé. **Objectifs :** Évaluer l'efficacité du cannabis médical pour les troubles du sommeil et ses effets indésirables. Effets indésirables augmentés de manière statistiquement significative avec les cannabinoïdes dans le traitement des troubles du sommeil : - **Nausées** (RD 5 %, IC 95 % 3-8) - **Vertiges** (RD 13 %, IC 95 % 9-20) - **Fatigue** (RD 6 %, IC 95 % 3-11) - **Sécheresse buccale** (RD 7 %, IC 95 % 3-12) - **Somnolence** (RD 6 %, IC 95 % 3-9) Effets indésirables possibles, rapportés par plusieurs études analysées mais non statistiquement significatifs : -Diarrhées (RD 2 %, IC 95 % 0-5) -Troubles de l'attention (RD 2 %, IC 95 % 0-7) -Vomissements (RD 2 %, IC 9 % 0-6 %) **Au total** : Les cannabinoïdes sont liés à une augmentation significative d'effets indésirables non graves lorsqu'ils sont utilisés pour les troubles du sommeil. A noter qu'ils induisent une somnolence et une fatigue de manière significative, mais qu'il n'y a pas d'efficacité prouvée dans les troubles du sommeil en comparaison aux traitements utilisés actuellement pour cette indication.							

N°	Auteur/Année	Méthodologie	Population	Qualité	Intervention	Forces et limites	Conflit d'intérêt et financement
4	Velayudhan L. et al. (29) 2021	Revue systématique de la littérature avec méta-analyse	Patients adultes de plus de 50 ans souffrant de diverses pathologies	PRSIMA 27/27 = 100 % R-AMSTAR 37/44 = 84 %	Dronabinol Nabilone Namisol THC, extrait de THC en spray, THC:CBD spray, extrait de cannabis, CBD :THCV	Forces : bonne qualité méthodologique, haut niveau de preuve, analyse des différents cannabinoïdes à plusieurs dosages Limites : hétérogénéité importante rendant les estimations groupées peu précises ; adultes de plus de 50 ans ayant pu entrainer un biais de sélection ; faible qualité méthodologique et faible puissance de certaines études.	Non Privé
46 essais cliniques sont analysés, pour un total de 6216 patients. **Objectif** : Évaluer l'innocuité et la tolérance des cannabinoïdes naturels et synthétiques chez les adultes de plus de 50 ans. Par rapport aux témoins, les traitements contenant du THC ont augmenté de manière significative l'incidence des EI. L'association THC:CBD a augmenté de manière significative les risques d'abandon liés à l'apparition d'EI. Le CBD seul n'a pas augmenté l'incidence des EI. Les abandons liés aux EI étaient significativement associés à la dose de THC dans le THC seul et le traitement combiné THC:CBD. Les risques relatifs des effets indésirables graves et des décès n'étaient pas significativement plus élevés avec les traitements contenant du THC avec ou sans CBD. EI spécifiques associés aux préparations de cannabinoïdes contenant du THC:CBD ou THC sans CBD : - **Sècheresse buccale** **- Étourdissements** **- Somnolence** **- Désorientation** **- Troubles de la mobilité/de l'équilibre/de la coordination**, avec risque de chute plus fréquent dans cette catégorie d'âge **Au total** : Les traitements avec du CBD seul ou associé avec du THC ont une bonne tolérance même s'ils ont des effets indésirables simples chez les adultes de plus de 50 ans et surtout de plus de 65 ans-75 ans.							
5	Mohammed M. et al (30) 2019	Revue systématique de la littérature	Patients adultes ayant pris des cannabinoïdes pour diverses indications médicales.	PRISMA 22/22 = 100 % R AMSTAR 33/40 = 83 %	Nabiximols, Dronabinol, Nabilone, THC fumé, THC vaporisé, Cannabinoïdes synthétiques, THC oral, THC/CBD capsules, THC:CBD spray sublingual	Forces : étude bien menée, bonne qualité méthodologique ; comparaison de la fréquence des EI selon le type d'intervention. Limites : évaluation subjective de l'objectif principal ; hétérogénéité importante des études, faible qualité méthodologique de certaines études.	Non Public
43 études analysées incluant 4436 patients – analyse qualitative. **Objectifs** : Évaluer les effets indésirables de la consommation de cannabinoïdes pour traiter les douleurs chroniques non cancéreuses et déterminer les raisons des abandons du traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par traitement sont : - THC fumé : dysgueusie, étourdissements, céphalées, fatigue et somnolence - Nabiximols : étourdissements, asthénie, fatigue, nausées, troubles de la pensée, infections des voies urinaires et sècheresse buccale - THC sublingual/vaporisé : euphorie, somnolence - Nabilone : Somnolence, sécheresse buccale, vertiges, faiblesse musculaire, céphalées et dissociation - Dronabinol : somnolence, étourdissements, dissociation, euphorie, bouche sèche, anxiété, vision floue, fatigue, céphalées, augmentation de l'appétit, faiblesse musculaire, confusion, démangeaisons, nausées, diarrhée, dépression, sensation d'ivresse, tremblements et dysgueusie - THC:CBD capsules : étourdissements, euphorie, faiblesse musculaire, sècheresse buccale, asthénie, fatigue, céphalées La fréquence des effets indésirables graves est de : 19,1 % dans les études avec le dronabinol ; 4.4 % dans les études avec le THC:CBD oral en capsules ; 3.3 % dans les études avec le nabiximols ; 0 % dans les études avec du THC fumé et le nabilone. Parmi ces effets indésirables graves on retrouve : idéation, accident ischémique transitoire, infection des voies urinaires, décès, admission à l'hôpital, constipation, convulsions, hématurie, désorientation grave, rechute de SEP et pneumonie. La fréquence la plus élevée d'abandons liés aux effets indésirables s'est produite chez les participants recevant du THC:CBD par voie sublinguale/pulvérisée, tandis que la fréquence la plus faible s'est produite avec du THC fumé/vaporisé. Le dronabinol est cependant le traitement avec le plus d'EI rapportés. **Au total** : Les effets indésirables les plus fréquents touchent la sphère digestive et neuro psychiatrique. L'incidence des effets indésirables graves est faible. Le nabiximols et le THC fumé ou vaporisé semblent être les 2 produits moins pourvoyeurs d'effets indésirables. La combinaison THC:CBD semble produire le plus d'EI gênants, conduisant à l'abandon de l'étude. Le dronabinol semble donner le plus d'EI graves et non graves.							

N°	Auteur/Année	Méthodologie	Population	Qualité	Intervention	Forces et limites	Conflit d'intérêt et financement
6	Watanabe A.H. et al.(31) 2021	Revue systématique de la littérature et méta-analyse	Patients adultes sans antécédent cardiovasculaire	PRISMA 27/27 = 100 % R-AMSTAR 36/44 = 82 %	Dronabinol, Nabilone, Nabiximols, Levonantradol, THC:CBD combiné, THC, seul, CBD seul	Forces : peu de revues systématiques portant sur la toxicité cardiovasculaire, grand nombre d'essais analysés. Limites : faible qualité des études analysées avec risque de biais important, pas de vision des EI à long terme, inclusion d'études observationnelles ayant pu limiter la collection de données importantes sur le type d'intervention, hétérogénéité des traitements, dosages, et indication ; manque d'informations sur la méthodologie de recueil des évènements cardiovasculaires ; population exclusivement indemne de pathologies cardiovasculaires	Non Privé

47 études analysées incluant 2800 patients.

Objectif : Évaluer la toxicité cardio-vasculaire du cannabis médical et des cannabinoïdes

Les résultats de la méta-analyse révèlent que les cannabinoïdes sont associés avec un risque plus élevé de :
- **Hypotension** : RR 3.14 (95 % CI 1.16–8.56) avec hétérogénéité modérée, I2 = 27.8 %.
- **Hypotension orthostatique** : RR 3.47 (95 % CI 1.88–6.38) avec faible hétérogénéité I2 = 14.1 %

La conclusion mentionne également un risque plus élevé de tachycardie, mais le test statistique n'est pas significatif (RR 1.94 (95 % CI 0.81–4.64)) avec importante hétérogénéité (I2 = 48.6 %)
Aucune étude ne rapporte d'évènement cardio-vasculaire grave. Les résultats ne représentent pas forcément le risque majoré de toxicité cardiovasculaire car les patients avec des antécédents cardiovasculaires étaient principalement exclus de ces études.
De plus, la plupart de ces études sont conduites sur une courte période (15,8 jours en moyenne), ce qui a limité la possibilité de détecter des complications à long terme.

Concernant les modes d'administration et la composition des produits administrés :
-Les formulations mixtes THC:CBD ont tendance à donner moins d'hypotension et de tachycardie que les formulations THC seules
-Le THC a plus d'effets hémodynamiques tels que des hypotensions, hypotensions orthostatiques et syncope
-Le nabilone aurait des effets hypotenseurs significatifs comparés au dronabinol et nabiximols
-L'administration PO semble donner des hypotensions plus importantes que l'administration non PO

Au total : Les cannabinoïdes ne semblent pas être pourvoyeurs de toxicité cardiovasculaire importante, mais peuvent entraîner des effets hémodynamiques comme des hypotensions / hypotensions orthostatiques. Cependant, les études sont conduites sur une courte période, avec de multiples dosages, et de probables biais liés à la population étudiée. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces données.

N°	Auteur/Année	Méthodologie	Population	Qualité	Intervention	Forces et limites	Conflit d'intérêt et financement
7	Chesney E. et al. (32) 2021	Revue systématique de la littérature et méta-analyse	Patients ayant reçu des traitements à base de CBD pour diverses indications	PRISMA 26/27 = 96 % R-AMSTAR 39/44 = 89 %	CBD	Forces : bonne méthodologie, haut niveau de preuve ; première méta-analyse sur la sécurité et la tolérance du CBD toutes indications confondues ; qualité des études élevée avec peu de risques de biais. Limites : 803 participants inclus dans la méta-analyse donc faible puissance, dont 69% d'enfants traités pour épilepsie donc doses plus élevées de CBD, métabolisme différent et risque d'interaction avec antiépileptiques.	Non NC

13 études analysées pour la revue systématique : 2 avec pour indication la schizophrénie et 6 avec différentes pathologies comme la maladie de Huntington, le diabète de type 2, la stéatose hépatique non alcoolique, la maladie de Crohn, et des patients sains volontaires.

Objectif : Étudier les effets indésirables du CBD utilisé en traitement médical dans plusieurs pathologies.

En raison des critères de non inclusion cités plus haut, nous ne traitons pas des données concernant l'épilepsie infantile.
-Il n'y a pas d'effet secondaire grave chez les patients prenant du CBD pour toute pathologie
-Le risque d'avoir des effets secondaires était similaire entre groupe placebo et groupe CBD (OR 0,85, 95 % IC 0,42 – 1,70)
-Dans les études n'incluant pas l'épilepsie infantile, le seul évènement indésirable significativement plus fréquent qu'avec le placebo était la **diarrhée** (OR 5,03, 95 % IC 1,44 – 17,61)

(Les effets secondaires semblent significativement plus marqués chez les enfants traités pour épilepsie, probablement en raison du métabolisme différent, des doses plus élevées et des interactions avec les traitements anti épileptiques.)

La dose de CBD oral était de 200 à 3000 mg /j avec une moyenne de consommation de 918 mg/j dans les pathologies autres que l'épilepsie
L'abandon du traitement est plus important dans le groupe des patients consommant du CBD médical avec le plus gros dosage (1400-3000 mg) 12.9 % vs une faible dose (20-400 mg) 4.3 %.

Au total : Très peu d'effets secondaires pour le CBD, avec un effet dose-dépendant.

N°	Auteur/Année	Méthodologie	Population	Qualité	Intervention	Forces et limites	Conflit d'intérêt et financement
8	Johal H. et al. (33) 2020	Revue systématique de la littérature et méta-analyse	Adultes souffrant de douleurs chroniques liés à différents types de pathologies hors cancer	PRISMA 26/27 = 96 % R-AMSTAR 36/44 = 82 %	Fleur de cannabis fumée, capsule de THC naturel, Nabiximols, THC en spray, CBD en spray, Dronabinol, Nabilone, Namisol (THC synthétique), Acide ajulemique (THC synthétique)	Forces : revue systématique et méta analyse rigoureuse, inclusion d'essais récents ; l'hétérogénéité des rapports due à différents cannabinoïdes utilisés sur des durées différentes a pu être abordée grâce à une analyse stratifiée. Limites : qualité faible des essais, incohérence dans les rapports, inconsistance des relevés d'EI ayant empêché la réalisation d'un méta analyse sur les EI.	Non Privé

36 essais cliniques ont été analysés pour un total de 4006 participants (4 pour le cannabis fumé, 14 pour le cannabis en spray oro-muqueux, 18 pour les cannabinoïdes PO).

Objectif : Mettre en évidence les avantages et les inconvénients des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur chronique non liée au cancer.

L'hétérogénéité et l'inconsistance des rapports d'études a empêché la méta-analyse des EI.
Par rapport au placebo, les cannabinoïdes étaient associés à un risque similaire d'EI grave ; cependant, un plus grand nombre d'EI non graves liés au traitement ont été signalés pour les cannabinoïdes (48% groupe cannabinoïdes, 40 % groupe placebo)

Les plus fréquents sont :
- Vertiges, troubles de l'équilibre
- Sécheresse buccale, inconfort de la gorge
- Fatigue, asthénie
- Augmentation de l'appétit
- Hallucinations
- Nausées
- Troubles spastiques

Pas d'information sur de potentiels EI à long terme.

Au total : Les cannabinoïdes semblent liés à un plus grand nombre d'EI non graves, concernant la sphère neuropsychiatrique et digestive principalement. Ils ne sont pas associés à une augmentation du nombre d'EI graves. Concernant les avantages, le cannabis oral aurait une meilleure efficacité que le cannabis en spray ou fumé pour réduire les douleurs chroniques quelle que soit la durée du traitement.

N°	Auteur/Année	Méthodologie	Population	Qualité	Intervention	Forces et limites	Conflit d'intérêt et financement
9	Pratt M. & al. (34) 2019	Revue systématique de la littérature	Adultes souffrant de diverses pathologies	PRISMA 21/22 = 95 % R AMSTAR 33/40 = 83 %	THC CBD THC:CBD Cannabinoïdes synthétiques Plants de cannabis Plants dérivés de cannabinoïdes	Forces : bonne méthodologie, suivant un protocole préenregistré, 9 guidelines incluses, analyse d'études observationnelles pour les EI. Limites : étude de portée donc niveau de preuve moins important, restriction de langage, faible qualité de certaines études, hétérogénéité des rapports d'EI, population de faible ampleur	Non Public

63 revues systématiques et 9 guidelines inclues dans l'analyse. Certaines revues incluaient des enfants mais leurs données n'ont pas été prises en compte dans l'analyse.

Objectif : Évaluer les bénéfices et risques du cannabis médical et dérivés toute indication confondue

Dans les études comparant le cannabis médical avec le placebo, on retrouve de rares EI graves (rapportés dans 21 revues sur 59) : syndromes psychotiques ; réactions dysphoriques ; crises convulsives ; infections urinaires.
Les EI mineurs le plus souvent retrouvés dans les études cannabis *versus* placebo sont :
- Somnolence
- Vertiges
- Sécheresse de la bouche
- Nausées
On retrouve un abandon lié aux EI dans 37% des revues. Dans les études comparant le cannabis à d'autres traitements, les EI sont moins bien rapportés, avec très peu d'analyse quantitative. On ne retrouve pas de différence entre le cannabis médical comparé à la codéine ou à l'amytriptilline dans les abandons liés aux EI. On retrouve même moins d'EI dans une étude sur le cancer comparant le cannabis à la prochlorperazine, la dompéridone ou le métoclopramide dans les nausées/vomissements.

Au total : La plupart des revues concluent à une impossibilité d'établir des conclusions sur l'efficacité du cannabis médical dans diverses indications à cause de l'hétérogénéité, la faible qualité des essais, l'inconsistance des rapports. Des EI mineurs et graves sont retrouvés mais ces résultats sont trop hétérogènes en fonction des études analysées.

N°	Auteur/Année	Méthodologie	Population	Qualité	Intervention	Forces et limites	Conflit d'intérêt et financement
10	Pisani S.et al.(35) 2021	Revue systématique de la littérature et méta-analyse	Adultes de plus de 50 ans, toutes pathologies	PRISMA 25/27 = 93 % R-AMSTAR 39/44 = 89 %	THC synthétique, Dronabinol, Nabilone, Huile de cannabis, Fleur de cannabis, décoction, Nabiximols, THC:CBD spray, Sativex, Cannabis en crème	Forces : bonne qualité méthodologique, étude rigoureuse avec haut niveau de preuve, qualité bonne à modérée des études analysées. Limites : présence d'un essai non contrôlé par placebo ou autre traitement ; hétérogénéité importante sur durée de l'intervention, type de traitement, recueil de données ; faible puissance de certaines études ; possible interaction avec d'autres traitements pouvant influencer les résultats.	Non Privé
38 études ont été analysées (THC = 23 ; CBD = 6 ; THC : CBD = 9) pour un nombre total de 2341 patients. **Objectif** : Examiner l'innocuité et la tolérance des médicaments à base de cannabinoïdes pour toutes les indications chez les personnes âgées de ≥ 50 ans. -Très faible incidence d'EI pour le THC et le CBD utilisés seuls et incidence nulle d'EI grave, pas d'effet dose dépendant. -Contrairement au THC et CBD seuls, l'association THC:CBD est associée à un risque plus grand d'abandon d'une étude liée aux EI. **-Des doses plus élevées de THC dans les traitements THC:CBD peuvent être associées avec une incidence plus importante d'EI graves.** EI les plus fréquents : - THC seul : nausées, vomissements, bouche sèche, troubles de la mémoire, somnolence, anxiété, dépression, confusion, infection urinaire ou respiratoire - THC:CBD : nausées/vomissements, infections urinaires ou respiratoires - CBD seul : nausées/vomissement, somnolence, bouche sèche **Au total** : L'incidence des EI semble globalement très faible. Elle est dose-dépendante avec le THC lorsqu'il est combiné avec le CBD, et on retrouve une incidence plus importante d'EI graves dans l'association THC:CBD notamment quand la dose de THC augmente. Le CBD et le THC seuls semblent bien tolérés chez les adultes de plus de 50 ans. Les patients atteints de cancers sont plus sujets aux effets indésirables du fait de leur fragilité. Ils abandonnent souvent ce traitement à cause des effets indésirables.							
11	Eadie L. et al. (36) 2021	Revue systématique de la littérature	Adultes prenant du cannabis à usage médical pour douleurs chroniques, douleurs neuropathiques et autres	PRISMA 19/22 = 86 % R-AMSTAR 23/40 = 58 %	THC, CBD, THC:CBD fumé/ vaporisé, sublingual, spray, cannabis fumé	Forces : méthodologie rigoureuse, bien menée ; seule revue analysée portant sur la durée d'altération des fonctions cognitives du cannabis médical. Limites : étude de portée donc niveau de preuve moins important ; importante hétérogénéité des études rendant impossible une méta-analyse ; pas d'évaluation cognitive de base dans certaines études, outils de mesures différents selon les études ; manque de certaines formes galéniques notamment formes orales ; absence de recherche du taux plasmatique résiduel de cannabis ; faible puissance due à de faibles effectifs dans certaines études.	Non Privé
7 études ont été analysées, dont 6 essais cliniques randomisés contrôlés et 1 essai clinique observationnel, avec 234 patients au total. **Objectifs** : Déterminer la durée de la déficience neurocognitive aiguë associée à la consommation de cannabis médical et identifier les différences entre les patients consommant de cannabis médical et les utilisateurs récréatifs. Sécuriser les situations à risques telles que la conduite automobile ou la sécurité au travail. Sur les sept études analysées dans cette revue, 6 mettent en évidence une diminution des performances cognitives après prise de cannabis à usage médical. Cette diminution est résolutive après quelques heures pour chaque étude. La baisse des performances cognitives intervient à 1h de l'ingestion. Il n'y a plus de déficit neurocognitif 4h après ingestion. Une seule étude retrouve des performances égales voire augmentées après administration de THC. C'est la seule étude observationnelle, et les patients inclus ont une consommation régulière de cannabis médical qui n'a pas été stoppée avant l'étude. L'altération des fonctions cognitives est dose-dépendante, et dépend également de la forme galénique (les formes orales auraient tendance à induire des altérations plus longues). **Au total** : Le cannabis à usage médical (donc doses plus faibles que le cannabis récréatif) semble induire **une diminution des performances cognitives dose-dépendante et forme galénique-dépendante**. Cette diminution **est résolutive au maximum 4h après ingestion**. Les différences métaboliques, génétiques et les comorbidités physiques et psychologiques influencent le retentissement du cannabis médical sur les performances cognitives. Cette étude étant une étude de portée, il est nécessaire de confirmer ou d'infirmer ces résultats par d'autres études avec un plus haut niveau de preuve.							

N°	Auteur/Année	Méthodologie	Population	Qualité	Intervention	Forces et limites	Conflit d'intérêt et financement
12	Whiting P. et al. (37) 2015	Revue systématique de la littérature avec méta-analyse	Patients adultes avec diverses pathologies	PRISMA 23/27 = 85 % R-AMSTAR 36/44 = 82 %	Dronabinol, Nabiximols, Nabilone, Levonantradol, Acide ajulemique, capsules de THC, spray oromuqueux de THC, capsule de THC-CBD	Forces : revue systématique rigoureuse avec beaucoup de ressources, inclusion d'essais non publiés, pas de restriction de langage ; première revue évaluant la sécurité et l'efficacité des cannabinoïdes toute indication confondue. Limites : faiblesse méthodologique de certaines études, très faible puissance due à un faible nombre de participants pour certaines études, grande hétérogénéité entre les études rendant la méta-analyse difficile voire impossible parfois.	Non Public
79 essais cliniques ont été analysés avec 6462 participants. **Objectif :** Évaluer les bénéfices et les effets indésirables du cannabis médical utilisés dans plusieurs pathologies : nausées/vomissements dus aux chimiothérapies, stimulation de l'appétit dans VIH/SIDA, douleurs spastiques de SEP, douleurs chroniques, syndrome Gilles de la Tourette, troubles psychiatriques, glaucome. Il existe des bénéfices du cannabis médical attendus dans les pathologies étudiées mais leur taux statistique n'est pas significatif. Les résultats des méta-analyses montrent que les cannabinoïdes étaient associés à un risque beaucoup plus élevé d'EI, d'EI grave, d'abandons de l'étude dus à un EI, et un certain nombre d'EI spécifiques : **- Vertiges** **- Sécheresse buccale** **- Nausées, vomissements** **- Fatigue, somnolence, asthénie** **- Euphorie, hallucination** **- Diarrhée** **- Désorientation, confusion** Pas de différence significative entre les différents types de cannabinoïdes entre eux, ni entre cannabinoïdes et cannabis, ni dans leur mode d'administration. **Au total** : Pas de bénéfice statistiquement prouvé mais augmentation du risque d'EI de manière significative. Les EI sont principalement légers à modérés.							
13	Lopera V. et al. (38) 2021	Revue systématique de la littérature	Patients sous différents types de traitements, consommant du cannabis à usage médical ou parfois récréatif	PRISMA 16/22 = 73 % R-AMSTAR 23/40 = 58 %	Cannabis naturel, CBD, Epidiolex® Sativex®, cigarettes de THC	Forces : peu de revues systématiques traitant des interactions entre le cannabis et les médicaments Limites : faiblesse méthodologique, une seule base de données utilisée, risque important de biais de sélection, type et posologie du cannabis/cannabinoïde parfois non indiqués dans les études analysées ; inclusion de cannabis récréatif dans l'analyse.	Non Privé
26 études et rapports ont été inclus. **Objectifs** : Analyser et référencer les informations disponibles concernant la pertinence clinique des interactions cannabis-médicaments. 4 groupes de médicaments ont été étudiés avec le cannabis : les psychotropes, les anticoagulants, les anti infectieux et les antinéoplasiques et immunomodulateurs. Cette revue relève 19 paires d'interaction cannabis – médicament, classées par niveau de pertinence clinique, et selon la sévérité et la probabilité : **-1 interaction de niveau 1 : warfarine-cannabis, avec élévation significative de l'INR et manifestation clinique avec saignement** **-2 interactions de niveau 2 : buprénorphine-cannabis et tacrolimus-CBD : augmentation du dosage plasmatique de buprénorphine et du tacrolimus** -12 interactions de niveau 3 : Clobazam/Eslicarbazepine/Hexobarbital/Sitripentol/Valproate – CBD ; Chlorpromazine/Théophylline – cannabis ; Indinavir – cigarettes THC ; Kétoconazole/Rifampicine – Sativex : modifications faibles à modérées de paramètres pharmacocinétiques ou cliniques -4 interactions de niveau 5 : Rulfinamide/Topiramate/Zonisamide – CBD ; Nulfinavir – cigarettes THC : pas de risque d'interaction médicamenteuse pour le patient **Au total** : Il est important de tenir compte des interactions du cannabis avec les traitements déjà instaurés chez les patients. On retrouve trois principales interactions médicamenteuses sur lesquelles la vigilance est de mise : warfarine, buprénorphine et tacrolimus, avec augmentation significative de l'INR pour le premier et augmentation du dosage plasmatique pour les deux autres. Cependant il existe de nombreux biais dans cette étude, il est nécessaire de poursuivre les recherches et la surveillance de ces paramètres.							

N°	Auteur/Année	Méthodologie	Population	Qualité	Intervention	Forces et limites	Conflit d'intérêt et financement
14	Dos Santos RG. Et al. (39) 2020	Revue systématique de la littérature	Patients sans limitation d'âge, prenant du CBD pour diverses indications médicales, et volontaires sains	PRISMA 14/22 = 64 % R-AMSTAR 23/40 = 58 %	CBD	Forces : revue portant essentiellement sur les effets indésirables graves, un seul produit utilisé. Limites : faible qualité méthodologique ; pas de méta-analyse réalisée ; faible puissance des études incluses ; pas d'évaluation de la qualité des études ni de l'hétérogénéité.	Oui Non

18 essais cliniques randomisés contrôlés ont été analysés, pour un total de 1127 patients.

Objectifs : Évaluer la survenue d'EI graves signalés dans les essais cliniques d'administration prolongée (au moins une semaine) de CBD ; évaluer l'association possible de ces EI graves avec des interactions médicamenteuses.

Effets indésirables légers à modérés rapportés dans la plupart des études :
- Somnolence, sédation, fatigue, vertiges, céphalées
- Diarrhées, nausées, vomissements, perte d'appétit
- Douleur abdominale, inconfort abdominal
- Éruption cutanée

Concernant les EI graves, la sédation et les troubles gastro-intestinaux sont possiblement imputables au CBD, car ils sont retrouvés chez les patients avec diverses conditions médicales et chez les volontaires sains.
Chez les patients atteints de trouble psychotiques, la sédation et les troubles digestifs sont des EI graves fréquents. Cette sédation peut également être induite par les autres thérapeutiques souvent utilisés chez ce type de patients.
Chez les patients épileptiques, il semblerait que les cannabinoïdes interagiraient différemment selon le traitement antiépileptique. Pour les patients sous valproate, il est retrouvé une toxicité hépatique avec une élévation des transaminases pouvant atteindre plus de 3 fois le taux normal. Pour les patients sous clobazam, il est retrouvé un risque accru de somnolence, de léthargie, d'infections pulmonaires et de décompensation respiratoire. Pour ceux traités par d'autres anti - épileptiques, il est retrouvé d'autres EI graves (convulsions, éruption cutanée, hypercapnie, hypoxie, constipation, cholécystite chronique et fièvre), mais ces résultats peuvent être associés aux antécédents médicaux, aux traitements concomitants, aux interactions CBD-traitement habituel, au CBD seul.
Ces EI graves s'expliqueraient par l'effet des cannabinoïdes en tant qu'inhibiteur enzymatique du CYP2C9, voie de métabolisation de ces antiépileptiques. Les excipients utilisés dans les différentes formes galéniques des cannabinoïdes sont aussi impliqués dans l'apparition des EI.

Au total. : L'incidence d'EI graves semble très faible et l'imputabilité du CBD est difficile à établir. Une surveillance rapprochée est nécessaire chez les patients sous traitement antiépileptique notamment sous valproate / clobazam ou sous traitements anti psychotiques, du fait de l'effet inhibiteur enzymatique des cannabinoïdes. Des études sur les interactions médicamenteuses sont nécessaires.

N°	Auteur/Année	Méthodologie	Population	Qualité	Intervention	Forces et limites	Conflit d'intérêt et financement
15	Prieto JM. et al. (40) 2021	Revue systématique de la littérature	Adultes atteints de pathologies spastiques ou de douleurs chroniques	PRISMA 14/22 = 64 % R-AMSTAR 23/40 = 58 %	Nabiximols	Forces : inclusion d'un grand nombre d'essais sur une longue période (15 ans), étude portant sur deux groupes de patients atteints de pathologies bien définies. Limites : hétérogénéité importante sur le recueil des EI ayant empêché la réalisation d'une méta-analyse	Non Privé

15 essais cliniques ont été analysés pour l'indication de spasticité de la SEP, 23 essais cliniques pour les douleurs chroniques, neuropathiques et cancéreuses. 2174 patients au total.

Objectif : Évaluer l'innocuité et la tolérance du nabiximols dans le traitement de la spasticité de la SEP et dans les douleurs chroniques

32 EI graves ont été rapportés chez 23 des 666 patients (3,5 %) sous nabiximols pour spasticité de la SEP. Ils concernent la sphère des troubles neuropsychiatriques et les troubles gastro-intestinaux.
21 EI graves ont été rapportés chez 19 des 1508 patients (1,3 %) sous nabiximols pour traitement de la douleur. Ils concernent principalement les troubles neuropsychiatriques.

Les EI signalés le plus systématiquement dans les essais cliniques contrôlés randomisés et les études ouvertes sur le nabiximols chez les patients souffrant de spasticité ou de douleur neuropathique étaient : **étourdissements, nausées, fatigue.**
Pour les patients prenant le nabiximols pour les douleurs liées au cancer, les EI les plus fréquents étaient : **étourdissements, nausées, vomissements, somnolence**.
Il est retrouvé plus de dysgueusie et vertiges chez les patients atteints de pathologie neurologique que chez ceux atteints de SEP ou de cancer. Le taux d'effets indésirables graves est plus élevé chez les patients atteints de cancer (+ 30 %), cependant ce taux serait en corrélation avec le stade d'avancement de la maladie.

Au total : Le nabiximols semble globalement bien toléré par les patients. L'incidence des EI graves est très faible dans le traitement des douleurs et de la spasticité. Les EI les plus fréquemment signalés touchent la sphère neuropsychiatrique et la sphère digestive, ils sont légers et de courte durée.

Tableau 5: Extraction des données et scores d'évaluation – Guides de recommandations

N°	Auteur/Année	Méthodologie	Population	Qualité	Intervention	Forces et limites	Conflit d'intérêt et financement
1	Allan GM. Et al. (41) 2018	Guide de recommandations	Patients adultes atteints de douleurs chroniques, nausées et vomissements, spasticité.	AGREE-II 73 % / 75 %	Nabilone Nabiximols Marijuana médicale	Forces : méthodologie rigoureuse, plusieurs intervenants et relecteurs, recommandations utilisables en soins premiers. Limites : qualité moyenne des essais inclus, essais de courte durée avec échantillon faible, hétérogénéité.	Non Non

Analyse de revues systématiques avec des essais randomisés dont le nombre n'a pas été précisé.

Objectif : Établir un guide de recommandations en soins premiers pour les indications et l'utilisation sécurisée du cannabis médical.

Les indications principalement étudiées sont : les douleurs neuropathiques ou liées au cancer stade palliatif, les nausées et vomissements liés aux chimiothérapies, et la spasticité liée à la SEP. Toutes doivent être réfractaires aux traitements habituels.
Les EI sont constants et communs à toutes les indications de prescription.
A travers les études, on retrouve un risque d'apparition d'EI de 80 % pour les cannabinoïdes contre 60 % pour le placebo (pas d'analyse statistique). Le risque d'abandon lié à un EI est de 11 % pour les cannabinoïdes contre 3 % pour le placebo. Le risque semble similaire selon le type de cannabinoïde.

Les principaux EI rapportés sont :
- **Euphorie, dysphorie**
- **Sédation, confusion, désorientation**
- **Troubles de l'attention**
- **Vertiges**
- **Hypotension**

Les EI à long terme sont probablement sous-estimés par le nombre limité d'études longues. Il existe un risque possible de troubles liés à l'usage de cannabis (dépendance, usage problématique). Ce risque semble plus élevé si le cannabis est utilisé fréquemment, débuté jeune et chez les hommes. Il est encore à évaluer pour le cannabis médical pris de manière régulière. Les risques de syndrome d'hyperémèse et de syndrome amotivationnel sont également encore à définir pour le cannabis médical.

Ces guidelines recommandent une utilisation limitée des cannabinoïdes, avec uniquement :
- Faible recommandation pour les nausées et vomissements liés aux chimiothérapies, réfractaires aux traitements habituels ; recommandation en faveur du **nabilone**
- Faible recommandation pour la spasticité liée à la SEP réfractaire aux traitements habituels : recommandation en faveur du **nabilone** ou **nabiximols**
- Faible recommandation pour les douleurs neuropathiques réfractaires, et les douleurs liées au cancer au stade palliatif réfractaire aux traitements habituels : recommandation en faveur du **nabiximols** (+ efficace que nabilone) et **nabilone** (- cher que nabiximols).

Au total : Les EI sont principalement légers à modérés sur le court terme, et semblent bien tolérés. Les EI à long terme sont encore à étudier.

N°	Auteur/Année	Méthodologie	Population	Qualité	Intervention	Forces et limites	Conflit d'intérêt et financement
2	NICE Guidelines Team (42) 2019	Guide de recommandations	Adultes consommant du cannabis à usage médical pour des douleurs chroniques	AGREE II 64 % / 67 %	THC:CBD spray à différents dosages, THC seul en spray, Nabilone, Dronabinol	Forces : méthodologie rigoureuse avec revue systématique et méta-analyse donc haut niveau de preuve, recherche d'une applicabilité économique, grand nombre d'essais inclus Limites : hétérogénéité des études ; faible qualité des études analysées ; faible puissance de certaines études ; pas de méta-analyse réalisée sur les EI ; score AGREE II plutôt faible du au manque de clarté des guidelines.	Non Public

20 essais contrôlés randomisés ont été analysés dont 5 essais pour le traitement des douleurs cancéreuses, 5 essais pour les douleurs neuropathiques, 3 essais sur les douleurs musculaires / rhumatismales, 3 essais pour les douleurs viscérales et 2 pour les fibromyalgies.

Objectif : Déterminer les effets indésirables et les complications de l'utilisation du cannabis médical dans les douleurs chroniques

Le CBD et le THC semblent réduire modérément certaines douleurs chroniques. Comparé au placébo, le nabilone réduirait les douleurs dans la fibromyalgie et le THC réduirait les douleurs cancéreuses. Pour le dronabinol, il n'a pas été retrouvé de réduction significative dans les douleurs de SEP et les douleurs abdominales.
Il n'a pas été démontré que le THC permettait de réduire les doses des opioïdes utilisés dans certaines pathologies douloureuses. Sur les projections économiques réalisées, le cannabis médical implique des dépenses de santé importantes pour une efficacité non ou peu prouvée.
Les 5 effets indésirables les plus fréquemment relevés sont : **Vertiges (45 %) / Sécheresse de la bouche (15 %) / Fatigue (7 %) / Céphalées (5 %) / Nausées (7 %).**
Les effets indésirables apparaissent plutôt rares, et de courte durée.

Au total : Ces guidelines font un recueil des principaux EI rapportés dans les études analysées. Il n'y a pas de comparaison avec un placebo. Les effets indésirables ont plutôt une faible incidence, et sont rapidement résolutifs à l'arrêt des thérapeutiques.

3.4. Évaluation de la qualité

Les scores d'évaluation de la qualité des articles sont rapportés dans les Tableaux 4 et 5 selon un ordre décroissant. Le détail des scores de qualité est présenté dans l'Annexe 6.

Le score PRISMA le plus élevé était de 100 % et le plus faible était de 64 %. Le score R-AMSTAR le plus élevé était de 93 % et le plus faible était de 58 %. Le score PRISMA-2 le plus élevé était de 95 %, le plus faible était de 86 %. Le score le plus élevé d'AGREE II était de 75 %, le plus faible est de 64 %.

La qualité méthodologique des articles inclus était variable. Beaucoup d'entre eux n'avaient pas rapporté clairement tous les éléments nécessaires à la bonne conception d'une revue systématique. Certaines revues systématiques de la littérature avaient envisagé de réaliser une méta-analyse mais l'analyse statistique n'a pas été possible à cause de l'hétérogénéité des résultats des essais qu'elles évaluaient.

Le niveau de preuve des essais inclus dans les revues était évalué, pour beaucoup, par le système GRADE (Annexe 7), classant les essais en 4 catégories : niveau de preuve élevé, modéré, bas, très bas. Un grand nombre d'essais figuraient malheureusement dans les catégories de bas niveau de preuve.

3.5. Analyse et synthèse des résultats

Une synthèse narrative par comparaison et rapprochement des données a ensuite été effectuée. En cas de discordance, les données issues des articles les mieux évalués ont été privilégiées. Cette synthèse a abouti à la réalisation d'une fiche de conseils, utilisable en soins premiers, à destination des patients et des professionnels de santé souhaitant s'informer et conseiller au mieux les patients.

4. DISCUSSION

4.1. Principaux résultats

Les résultats de notre méta-revue indiquaient que le cannabis médical et ses dérivés n'étaient pas dépourvus d'Effets Indésirables (EI). Leur incidence semblait très variable en fonction des études, et n'était pas mesurée systématiquement. Ces EI étaient principalement légers à modérés, intéressant majoritairement les sphères neuropsychiatriques et gastro-intestinales, avec le plus souvent retrouvé :

- Somnolence
- Vertiges
- Nausées
- Diarrhées
- Sécheresse buccale

Les cannabinoïdes à forte teneur en THC étaient plus pourvoyeurs d'effets psychoactifs tandis que ceux à forte teneur en CBD étaient plus enclins à induire des EI digestifs (26) (27) (28) (29) (30) (33) (34) (37) (39) (40) (41) (42).

Les EI étaient de courte durée, et plutôt bien tolérés dans l'ensemble. La tolérance semblait être dose THC – dépendante, et l'association THC:CBD paraissait moins bien tolérée que les autres formes. Ces résultats étaient déjà retrouvés dans une revue de 2008 (43), mettant en évidence un taux d'EI non graves 1,86 fois plus élevé chez les usagers de cannabinoïdes versus placebo, avec des troubles du système nerveux, des troubles psychiatriques et des troubles gastro-intestinaux. Selon l'étude de Chesney Edward (32) , le taux d'abandon des cannabinoïdes s'élève à 12.9 % pour de fortes posologies entre 1400 et 3000 mg contre 4.3 % pour des faibles posologies (20-400 mg). Les EI différaient également selon la forme galénique, la forme orale étant la plus pourvoyeuse d'EI (31) (28). Des altérations des fonctions cognitives ont été mises en évidence dans l'étude de Eadie L. et al. (36), apparaissant dans l'heure suivant la consommation de cannabis et étant résolutive au bout de 4h. Cette étude étant une étude de portée, son niveau de preuve est cependant moins élevé et ses résultats nécessitent d'être confirmés. Le CBD semble être le cannabinoïde induisant le moins d'EI.

Notre méta-revue a mis en évidence qu'il existait certains EI graves, mais ceux-ci étaient rares et peu documentés. Ils se manifestaient par des désordres psychologiques comme des idéations suicidaires, des désorientations graves, des délires aigus mais aussi des infections urinaires ou pulmonaires (30) (34) (39). Cela peut s'expliquer par les liaisons moléculaires

du THC et du CBD sur les récepteurs CB1 très présents au niveau du système nerveux et CB2 retrouvés au niveau du système immunitaire. (Annexe 1)

Des effets neurologiques tels que des convulsions, ainsi que des effets cardiovasculaires tels que des syncopes étaient encore en cours d'étude pour évaluer l'imputabilité du cannabis médical (31).

Le Tableau 6 résume les principaux EI, organisés selon la classification MedDRA (44).

Tableau 6 : Principaux EI organisés selon la classification MedDRA

Affections du système nerveux	Somnolence, vertiges, léthargie, fatigue, asthénie, désorientation, confusion, altération des fonctions cognitives, ralentissement
Affections psychiatriques	Hallucinations, anxiété, dépression, euphorie
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, diarrhées, inconfort abdominal, bouche sèche
Affections cardiaques	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	Vasodilatation périphérique, hypotension, hypotension orthostatique
Infections et infestations	Infections des voies urinaires, infections respiratoires Interactions médicamenteuses

Selon la classification de l'OMS (19), on peut également différencier les EI en plusieurs types :

- Type A : EI prévisibles : somnolence, ralentissement, altération des fonctions cognitives
- Type B : EI imprévisibles (non dose-dépendants) : infection respiratoire ou urinaire
- Type C et D : EI aigus / retardés : nausées, somnolence, hypotension, allergie / addiction
- Type E : EI liés à un syndrome de sevrage
- Type F : EI lié à une inefficacité du produit
- EI paradoxal : attaque de panique si pris pour anxiété

Le dernier rapport de juin 2022 de l'expérimentation du cannabis thérapeutique en France lancée par l'ANSM (18) met en évidence le même profil d'EI. L'objectif de cette expérimentation est d'établir les premières données françaises sur l'efficacité et l'innocuité du cannabis thérapeutique. L'expérimentation porte sur les patients atteints de douleurs neuropathiques, de douleurs spastiques liées à la SEP, les patients d'oncologie et de soins palliatifs, les patients avec une épilepsie pharmaco-résistante et les patients avec des douleurs de spasticité hors SEP. Ils sont traités par du CBD seul, du THC seul ou des préparations à base de THC et CBD combinés sous forme d'huile ou de fleurs. Les posologies diffèrent selon les indications. Comme retrouvé dans nos résultats, les EI les plus fréquents sont d'ordre neurologique, digestif et psychiatrique. La part de cas graves reste faible (6,5 % des signalements). Selon le dernier compte-rendu de l'ANSM (18), « *parmi les effets/événements d'intérêts à suivre figurent les troubles neurologiques (sédation, aggravation d'épilepsie, troubles cognitifs), les troubles psychiatriques (dépression, idée/comportement suicidaire), les troubles cardiovasculaires et le risque d'interactions médicamenteuses*. »

Nous avons également relevé qu'il pouvait exister des interactions entre le cannabis thérapeutique et certains médicaments. Selon la revue de Lopéra V. (38), la métabolisation du cannabis médical passe entre autres par le cytochrome CYP450. Le cannabis entre alors en compétition avec les autres molécules, ce qui lui confère un effet inhibiteur. Son association avec les anticoagulants comme la warfarine augmenterait le risque de saignement avec l'augmentation de l'*International Normalized Ratio* (INR). Lors de son utilisation avec la buprénorphine ou le tacrolimus, les taux plasmatiques de ces derniers augmenteraient. Cependant, cette revue possédait une faiblesse méthodologique et un niveau de preuve bas, donc d'autres études sont nécessaires. L'ANSM a de son côté dédié un groupe de travail pour évaluer les interactions du cannabis avec les chimiothérapies dont il pourrait affecter l'efficacité (18). La prise concomitante de médicaments psychotropes ou d'alcool pourrait également majorer certains effets secondaires.

Il est important de surveiller et de mettre en garde sur ces interactions, notamment dans le cadre de la vente libre du CBD actuellement en vigueur en France. Les hypotensions, la somnolence, les vertiges causés par le cannabis médical et ses dérivés peuvent être accentués par certains traitements suivis au long cours. Des études supplémentaires et un suivi en pharmacovigilance doivent être mis en place.

4.2. Forces et limites

4.2.1. Les forces

A notre connaissance, notre travail est la première méta-revue portant sur les EI du cannabis médical et ses dérivés toute indication confondue. Elle a été réalisée par deux auteures pour limiter le biais de sélection. Trois bases de données ont été interrogées et associées à une recherche bibliographique manuelle, afin de limiter les biais de publication.

La recherche manuelle a permis notamment d'inclure une RPC à partir des sociétés savantes, ainsi qu'une méta-analyse de haute qualité et une étude de portée. Les revues systématiques non publiées ou en cours ont été aussi recherchées dans la base de données regroupant toutes les revues systématiques internationales (PROSPERO). Trois revues en cours ont été sélectionnées mais exclues car le texte complet n'était pas disponible.

Le choix d'inclure des revues systématiques et des méta-analyses a permis d'analyser un plus grand nombre de données. Leur évaluation avec des grilles de lecture validées PRISMA, R-AMSTAR et AGREE-II a permis de classer les articles en fonction de leur qualité méthodologique. La moyenne des scores totaux étaient élevés pour PRISMA (83.5 %) et pour R-AMSTAR (78 %). Celle des recommandations étaient de 69.7 %. Ce classement a permis de garantir la pertinence des résultats obtenus. Nous avons pu rassembler suffisamment d'éléments pour élaborer une fiche de conseils utilisable en soins premiers, pour conseiller et avertir au mieux les patients et le personnel soignant.

La rédaction de notre méta-revue a suivi la méthodologie de la grille de lecture PRISMA pour assurer une qualité rédactionnelle.

Les articles inclus étaient pour la plupart très récents. La date de publication la plus ancienne était de 2015 et la plus récente datait de décembre 2021. Nous avons choisi de limiter notre recherche à 10 ans, afin de récupérer des données pertinentes et en lien avec la légalisation progressive du cannabis médical dans le monde.

4.2.2. Les limites

Notre recherche a été limitée par la faible qualité méthodologique de certains articles. De plus, la conclusion de la plupart des revues inclues était incertaine. Elles étaient liées aux biais méthodologiques, à l'hétérogénéité des essais et à leur manque de puissance pour la plupart.

Pour des raisons pratiques, la recherche d'articles a été limitée aux articles rédigés en français ou en anglais. Cela a pu constituer un biais de publication et une perte de données potentiellement intéressantes même si la littérature publiée était majoritairement en anglais.

Ce biais de publication s'expliquait aussi par le risque de choisir des revues qui avaient plus tendance à avoir un résultat positif que des expériences avec des résultats négatifs. Cela a pu impliquer une réponse biaisée à notre question de recherche.

Lors de cette étude, il a pu apparaitre un biais de sélection au travers du choix des revues malgré le fait que deux chercheuses aient réalisés les recherches et les lectures de façon indépendante.

Ces deux biais pouvaient se retrouver dans la rédaction des revues et des méta-analyses incluses dans notre recherche. De ce fait, il est possible de retrouver un effet tiroir, surtout dans les méta-analyses, où les effets statistiquement significatifs peuvent être sur-rapportés par rapport aux effets non significatifs.

Un biais d'interprétation pouvait être présent lors de l'évaluation de la qualité des études incluses.

4.3. Perspectives

Le cannabis médical est étudié pour de nombreuses indications thérapeutiques potentielles, notamment le traitement de l'addiction. Devant la crise des opioïdes aux Etats-Unis, les cannabinoïdes ont été étudiés afin de déterminer s'ils pouvaient, en association, permettre de limiter ou diminuer la dose d'opioïdes pour le traitement des douleurs, voire les remplacer. Les études ne sont, pour le moment, pas concluantes. Selon l'étude de Noori A. et al (45), la posologie d'opioïdes demeure inchangée en association avec les cannabinoïdes, avec majoration des EI à type de nausées et vomissements. Les douleurs ne semblent pas diminuer avec l'association des deux traitements, sauf dans quelques études avec un très faible niveau de preuve.

Le cannabis médical est également étudié dans le traitement de l'addiction au cannabis récréatif. En effet, l'étude de Romer T. et al (46) évalue l'efficacité du CBD, du THC et de l'anandamide dans les symptômes de sevrage et la diminution de la consommation de cannabis récréatif. Il est retrouvé une diminution des symptômes de sevrage avec le THC mais pas de diminution de l'usage, avec un risque d'intoxication aigue dose-dépendant. Le CBD et l'anandamide ont été moins étudiés, mais les premiers résultats retrouvent une efficacité dans la diminution des symptômes de sevrage et dans la fréquence de consommation (47). L'ANSM étudie également le potentiel thérapeutique du cannabis

médical dans le traitement d'autres addictions, mais les résultats sont pour le moment discordants (18). Leur conclusion est que « *les données cliniques sur l'utilisation du cannabis médical sur les addictions (opioïdes, alcool) sont insuffisantes pour conclure et recommander à ce jour son utilisation. Toutefois, le cannabis médical pourrait avoir un intérêt, à démontrer, dans le sevrage de la consommation de cannabis, voire en substitution chez les personnes avec un trouble sévère de l'usage de cannabis avec une comorbidité psychiatrique* ».

La prudence doit rester de mise. En effet, comme le montre notre méta-revue, nous disposons de très peu d'informations sur les EI au long cours du cannabis médical, notamment sur les risques d'addictions et les risques neurologiques. Les recommandations de 2018 (41) soulignent d'ailleurs ce point, en expliquant que les EI à long terme sont probablement très sous-estimés par le nombre limité d'études longues. Il est important de ne pas refaire les mêmes erreurs qu'avec les opioïdes, responsables d'une crise sanitaire majeure aujourd'hui (48) (49).

Les prochains comptes-rendus de l'ANSM pourront être comparés à nos résultats et nous permettront à terme de mieux appréhender l'innocuité du cannabis médical.

Le potentiel thérapeutique du cannabis médical est étudié pour de nombreuses autres pathologies, allant de la maladie de Crohn au glaucome en passant par le syndrome de stress post traumatique et le cancer du pancréas (50) (51) (52) (53). L'étude du système endocannabinoïde et de ses multiples rôles ouvre la porte à de nombreuses possibilités.

Dans le cas de la maladie de Crohn, l'hypothèse est que l'activation du système endocannabinoïde permettrait de diminuer l'inflammation au niveau du système digestif avec une réduction des douleurs abdominales, des diarrhées et une augmentation de l'appétit. Il y aurait aussi un impact psychologique avec un sentiment d'euphorie et une diminution de l'anxiété. Cependant, les essais réalisés n'ont pas prouvé son efficacité, et des EI à type de diarrhées ont été relevés, ainsi qu'un risque augmenté de subir une chirurgie abdominale (50).

Les douleurs chroniques non neuropathiques ont également été une cible des traitements par cannabinoïdes, notamment dans le cas des douleurs rhumatologiques et de la fibromyalgie. Les cannabinoïdes n'ont pas démontré de preuve d'efficacité dans les douleurs rhumatologiques (54). Ils semblent soulager quelques symptômes de la fibromyalgie (douleur lombaire, anxiété, troubles du sommeil) mais les études ont un faible niveau de preuve et comportent de nombreux biais. Les EI rapportés sont faibles à modérés et plutôt bien tolérés.

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer le potentiel thérapeutique du cannabis médical dans le syndrome de stress post-traumatique. Là encore, la preuve d'efficacité est manquante. Bien que le cannabis semble améliorer les symptômes d'anxiété et de troubles du sommeil, il peut aggraver d'autres symptômes comme la dissociation ou augmenter le risque d'abus de substances (51) (55). Il a également été évalué dans les troubles anxieux et troubles de l'humeur (56). Des études avec un faible niveau de preuve montrent une légère amélioration de l'anxiété. Cependant, il existe un risque d'aggravation des troubles mentaux. Il n'est pas possible de prédire chez qui le cannabis aura un effet apaisant ou aggravant sur les troubles mentaux. Il n'est donc pas recommandé chez les personnes avec des comorbidités psychiatriques.

Notre méta-revue nous a permis de nous interroger sur la balance bénéfices-risques du cannabis médical, dans une période où il attire de plus en plus de consommateurs.

En effet, parmi les études analysées dans notre méta-revue, certaines étudiaient également le bénéfice du cannabis médical dans certaines indications. L'étude portant sur les troubles du sommeil (28) a démontré une absence d'efficacité malgré une fatigue et une somnolence dans les EI. L'étude sur l'utilisation des cannabinoïdes dans de multiples indications dont les douleurs spastiques de la SEP et les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies ne met également pas en évidence de bénéfice statistiquement significatif (37). Une autre étude concernant les douleurs chroniques liées au cancer (27) ne montre pas de réduction statistiquement significative des douleurs avec le cannabis médical. Enfin, selon les *guidelines* de 2018 (41), le cannabis thérapeutique n'obtient qu'une faible recommandation pour les nausées et vomissements liés aux chimiothérapies et réfractaires aux traitements habituels, pour la spasticité liée à la SEP et réfractaire, pour les douleurs neuropathiques réfractaires et les douleurs liées aux cancers en stade palliatif et réfractaires. Ces résultats concordent avec les recommandations NICE de 2019 (42), les recommandations françaises de 2020 sur les douleurs neuropathiques (57) et de nombreuses autres études sur un certains nombres d'indications comme la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, et les douleurs rhumatologiques. (50) (58) (54).

Cette absence d'efficacité pourrait être liée à la faible qualité et/ou faible puissance des essais cliniques réalisés. En effet, la plupart des essais contenaient de faibles effectifs, d'autant plus réduits par les abandons liés aux EI, rendant l'analyse statistique plus difficile avec de nombreux tests non significatifs. Ils étaient également de courte durée, ne

permettant pas une analyse des EI à moyen et long terme. Les méta-analyses étaient également limitées par l'hétérogénéité importante des études, avec des analyses statistiques parfois impossibles à réaliser.

La synthèse des résultats de nos recherches nous a permis d'élaborer une fiche de conseils destinée aux patients et aux professionnels de santé (Figure 2). Nous y avons décrit les EI que nous jugeons importants à connaître, ainsi que certaines interactions et mises en garde. Elle pourra être mise à jour avec l'évolution des connaissances et les futures études à venir.

Figure 2: Fiche de conseils à destination des patients et des professionnels de santé

Fiche de conseils à destination des patients et des professionnels de santé

Qu'est ce que le Cannabis ?

Cannabis sativa est une plante herbacée annuelle de la famille des Cannabacées.

Les deux principaux composés du cannabis sont le CBD et le THC qui ont des propriétés différentes :

Le CBD : anxiolytique, antipsychotique, anti-inflammatoire, antioxydante, antispasmodique.

Le THC : euphorisante, analgésique, anti-inflammatoire, antioxydante, anti-émétique.

Le cannabis est il légal en France ?

L'usage, l'importation, la vente, le transport et la production de cannabis sont strictement interdits par la loi.

Certains produits à base de CBD sont cependant vendus en pharmacie ou dans des magasins spécialisés.

Le SATIVEX® a une Autorisation de Mise sur le Marché pour les douleurs spastiques de Sclérose en plaques depuis 2014 mais n'est toujours pas commercialisé.

Le cannabis médical ne doit pas être utilisé en première intention

Je souhaite utiliser du cannabis médical. Quels sont les risques pour ma santé ?

Les effets indésirables

Vertiges
Somnolence
Trouble de la vigilance

Nausées
Vomissements
Diarrhée
Sècheresse buccale

Chute de tension artérielle

Interactions médicamenteuses

Le cannabis peut diminuer l'efficacité d'autres médicaments ou majorer des effets indésirables.

Si vous prenez des médicaments, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

Allergies

Les excipients peuvent induire des allergies, notamment avec l'huile d'arachide.

Risque d'addiction

Le cannabis à usage récréatif est connu pour son potentiel addictif. Il n'y a pas assez de recul actuellement pour éliminer un risque d'addiction avec le CBD. Des études sont en cours.

Les contre-indications

Evitez de conduire ou de faire une activité nécessitant de la vigilance

Evitez d'en consommer si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

Evitez toute consommation d'alcool et/ou de substances psychotropes

Que faire si je subis un effet indésirable ?

Si vous ne tolérez pas bien le produit ou subissez des effets indésirables, arrêtez de le prendre et consultez un médecin.
Si vous prenez d'autres médicaments, faites en la liste et demandez à votre médecin ou votre pharmacien s'il existe un risque.
Rapportez votre effet indésirable sur le portail de signalement des événements sanitaires indésirables :
https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil

5. CONCLUSION

Le cannabis médical présente un enjeu thérapeutique, notamment avec l'étude du système endocannabinoïde et son rôle dans de multiples physiopathologies. Cependant, son efficacité thérapeutique reste à affirmer, du fait d'un manque d'essais contrôlés, randomisés, puissants et conduits sur de plus longues durées. Il ne peut pas être recommandé en 1ère intention. De plus, les essais cliniques font part d'un certain nombre d'EI. Ceux-ci, sont en majorité faibles à modérés et bien tolérés, mais induisent une balance bénéfice-risque défavorable. Nous manquons également de données pour évaluer les EI à long terme et notamment sur le risque d'addiction et de troubles neurologiques.

De plus en plus de patients s'intéressent au cannabis médical, notamment en France où des produits à base de CBD sont en vente libre dans des magasins spécialisés et des pharmacies. Cette méta-revue nous permet d'avoir une vue d'ensemble sur l'efficacité relative et les risques des cannabinoïdes. En tant que médecin de premiers recours, nous assurons un rôle majeur pour mieux informer les patients tentés par cette alternative thérapeutique. Nous avons donc créé une fiche de conseils destinée aux patients et au personnel soignant confronté à cette demande.

La question de la légalisation du cannabis, et de son utilisation thérapeutique se pose actuellement en France. Il est important de prendre en compte les données de la littérature scientifique, d'évaluer l'éventuel impact économique et sociétal, le risque de mésusage et les bénéfices possibles. L'étude des bénéfices potentiels passera par la réalisation d'essais cliniques plus puissants et plus longs afin d'en évaluer la sécurité et le risque addictif.

Vu
Toulouse le 01/10/2022

Le Président du Jury
Professeur Pierre MESTHÉ
Médecine Générale

Toulouse, le 06/10/22

Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY

6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ONU. Convention unique sur les stupéfiants de 1961 [Internet]. . Disponible sur: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/convention_1961_fr.pdf

2. MNHN & OFB [Ed]. 2003-2022. Fiche de *Cannabis sativa* L., 1753. Inventaire national du patrimoine naturel (INPN). Site web : https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/87788 -

3. Amico A. Utilisation thérapeutique du cannabis (Sativex®): de la sclérose en plaques aux innovations médicales. Thèse pour le diplôme d'État de docteur en pharmacie. Université de Lorraine. 2016.

4. Launay MCV. Le cannabis thérapeutique: état des lieux et mise en place en France. Thèse pour le diplôme d'État de docteur en pharmacie. Université de Bordeaux. 2020.

5. Lauwagie S, Stern E, Millet R, Depreux P. Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes - Cannabinoids and pharmacology of cannabinoid receptors. Pharmacologie. juill 2006;20:11.

6. Ciccone CD. Medical Marijuana: Just the Beginning of a Long, Strange Trip? Phys Ther. 1 févr 2017;97(2):239-48.

7. Le système endocannabinoïde [Internet]. NORML France. Disponible sur: https://www.norml.fr/sante-prevention-rdr/le-systeme-endocannabinoides/

8. Michka. Cannabis médical: du chanvre indien au THC de synthèse. 5e éd. enrichie. Paris: Mama éd; 2013.

9. State-by-State Medical Marijuana Laws - ProCon.org [Internet]. Medical Marijuana. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://medicalmarijuana.procon.org/legal-medical-marijuana-states-and-dc/

10. Le Monde avec AFP. L'Australie va autoriser les exportations de cannabis thérapeutique [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/asie-pacifique/article/2018/01/04/l-australie-va-autoriser-les-exportations-de-cannabis-therapeutique_5237330_3216.html

11. Queensland Health. Medicinal cannabis legislation and compliance [Internet]. Mis à jour Avril 2022. Disponible sur: https://www.health.qld.gov.au/public-health/topics/medicinal-cannabis/regulation/legislation

12. The Marihuana Tax Act of 1937 - Full Text of the Act [Internet]. Disponible sur: https://www.druglibrary.org/schaffer/hemp/taxact/mjtaxact.htm

13. A. Bouin et al. Comment l'usage du cannabis est-il réglementé en Angleterre, en Allemagne, aux Pays-Bas et en Israël ? [Internet]. Franceinfo. 2021. Disponible sur : https://www.francetvinfo.fr/sante/drogue-addictions/cannabis/video-comment-l-usage-du-cannabis-est-il-reglemente-en-angleterre-en-allemagne-aux-pays-bas-et-en-israel_4312155.html

14. Burg D. Aux Pays-Bas, l'État va produire son propre cannabis [Internet]. Les Echos. 2019. Disponible sur : https://www.lesechos.fr/monde/europe/aux-pays-bas-letat-va-produire-son-propre-cannabis-1128126

15. ATU/RTU - Dronabinol - ANSM [Internet]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/dronabinol-usp

16. SATIVEX (delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol), analgésique [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1775578/fr/sativex-delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol-analgesique

17. Rivière JP. Commercialisation bloquée de SATIVEX : les patients experts SEP interpellent Marisol Touraine [Internet]. VIDAL. 2015. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/18759-commercialisation-bloquee-de-sativex-les-patients-experts-sep-interpellent-marisol-touraine.html

18. Évènement - Comité Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis - ANSM [Internet]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/evenements/comite-suivi-de-lexperimentation-francaise-de-lusage-medical-du-cannabis-14

19. Guide pédagogique de l'OMS pour la sécurité des patients. Améliorer la sécurité de la prise en charge médicamenteuse. 2012[Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/resume_module_11.pdf

20. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: https://training.cochrane.org/handbook/current

21. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. Kinésithérapie Rev. 1 nov 2014;15.

22. Institut National d'excellence en santé et en services sociaux. R AMSTAR* ÉVALUATION DE LA QUALITE DES REVUES SYSTEMATIQUES - PDF [Internet]. Disponible sur: https://docplayer.fr/115283731-R-amstar-evaluation-de-la-qualite-des-revues-systematiques.html

23. PROSPERO: A registry for systematic review protocols | Augustus C. Long Health Sciences Library [Internet]. Disponible sur : https://library.cumc.columbia.edu/insight/prospero-registry-systematic-review-protocols

24. The AGREE Next Steps Research Consortium. Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (grille AGREE II). Mai 2009. Disponible sur : https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_French.pdf

25. Popay J, Roberts H, Sowden A, Petticrew M, Arai L, Rodgers M, et al. Guidance on the Conduct of Narrative Synthesis in Systematic Reviews. Avril 2006. Disponible sur : https://www.lancaster.ac.uk/media/lancaster-university/content-assets/documents/fhm/dhr/chir/NSsynthesisguidanceVersion1-April2006.pdf

26. Torres-Moreno MC, Papaseit E, Torrens M, Farré M. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 5 oct 2018;1(6):e183485.

27. Boland EG, Bennett MI, Allgar V, Boland JW. Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. BMJ Support Palliat Care. mars 2020;10(1):14-24.

28. AminiLari M, Wang L, Neumark S, Adli T, Couban RJ, Giangregorio A, et al. Medical cannabis and cannabinoids for impaired sleep: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Sleep. 14 févr 2022;45(2):zsab234.

29. Velayudhan L, McGoohan K, Bhattacharyya S. Safety and tolerability of natural and synthetic cannabinoids in adults aged over 50 years: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. mars 2021;18(3):e1003524.

30. Mohiuddin MM, Mizubuti GB, Haroutounian S, Smith SM, Rice ASC, Campbell F, et al. Adherence to Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Guidelines for Reporting Safety Outcomes in Trials of Medical Cannabis and Cannabis-based Medicines for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. Clin J Pain. avr 2020;36(4):302-19.

31. Watanabe AH, Navaravong L, Sirilak T, Prasitwarachot R, Nathisuwan S, Page RL, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cardiovascular toxicity of medical cannabinoids. J Am Pharm Assoc JAPhA. oct 2021;61(5):e1-13.

32. 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. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. oct 2020;45(11):1799-806.

33. Herman Johal, Tahira Devji, Yaping Chang, Jonathan Simone, Christopher Vannabouathong and Mohit Bhandari (2020). Cannabinoids in Chronic Non-Cancer Pain : A Systematic Review and Meta-Analysis. SAGE journals. https://doi.org/10.1177/1179544120906461. Disponible sur: https://www.embase.com/records?subaction=viewrecord&rid=8&page=6&id=L2004377610

34. Pratt M, Stevens A, Thuku M, Butler C, Skidmore B, Wieland LS, et al. Benefits and harms of medical cannabis: a scoping review of systematic reviews. Syst Rev. 10 déc 2019;8(1):320.

35. Pisani S, McGoohan K, Velayudhan L, Bhattacharyya S. Safety and Tolerability of Natural and Synthetic Cannabinoids in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Open-Label Trials and Observational Studies. Drugs Aging. oct 2021;38(10):887-910.

36. Eadie L, Lo LA, Christiansen A, Brubacher JR, Barr AM, Panenka WJ and MacCallum CA (2021) Duration of Neurocognitive Impairment With Medical Cannabis Use: A Scoping Review. Front. Psychiatry 12:638962. doi: 10.3389/fpsyt.2021.638962. Disponible sur: https://www.embase.com/records?subaction=viewrecord&rid=19&page=3&id=L634597886

37. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 23 juin 2015;313(24):2456-73. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26103030/

38. Lopera V, Rodríguez A, Amariles P. Clinical Relevance of Drug Interactions with Cannabis: A Systematic Review. J Clin Med. 22 févr 2022;11(5):1154.

39. Dos Santos RG, Guimarães FS, Crippa JAS, Hallak JEC, Rossi GN, Rocha JM, et al. Serious adverse effects of cannabidiol (CBD): a review of randomized controlled trials. Expert Opin Drug Metab Toxicol. juin 2020;16(6):517-26.

40. Prieto González JM, Vila Silván C. Safety and tolerability of nabiximols oromucosal spray: a review of more than 15 years" accumulated evidence from clinical trials. Expert Rev Neurother. juill 2021;21(7):755-78.

41. Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N, et al. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. Can Fam Physician. févr 2018;64(2):111-20.

42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Evidence review for chronic pain: Cannabis-based medicinal products [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK577083/

43. Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. CMAJ Can Med Assoc J. 17 juin 2008;178(13):1669-78.

44. MedDRA French - Interaction médicamenteuse, potentialisation - Classes | NCBO BioPortal [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://bioportal.bioontology.org/ontologies/MDRFRE/?p=classes&conceptid=http%3A%2F%2Fpurl.bioontology.org%2Fontology%2FMDRFRE%2F10013713&jump_to_nav=true

45. Noori A, Miroshnychenko A, Shergill Y, Ashoorion V, Rehman Y, Couban RJ, et al. Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. BMJ Open. 28 juill 2021;11(7):e047717.

46. Rømer Thomsen K, Thylstrup B, Kenyon EA, Lees R, Baandrup L, Feldstein Ewing SW, et al. Cannabinoids for the treatment of cannabis use disorder: New avenues for reaching and helping youth? Neurosci Biobehav Rev. janv 2022;132:169-80.

47. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ9-tetrahydrocannabivarin. Br J Pharmacol. janv 2008;153(2):199-215.

48. Haute Autorité de Santé. Opioïdes : éviter leur banalisation pour limiter les risques [Internet]. Haute Autorité de Santé. Mars 2022. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3326113/en/opioides-eviter-leur-banalisation-pour-limiter-les-risques

49. INSPQ. Conséquences sanitaires liées aux opioïdes et autres [Internet]. Disponible sur: https://www.inspq.qc.ca/substances-psychoactives/opioides/consequences-sanitaires

50. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 8 nov 2018;11:CD012853.

51. Dagan Y, Yager J. Cannabis and Complex Posttraumatic Stress Disorder: A Narrative Review With Considerations of Benefits and Harms. J Nerv Ment Dis. août 2020;208(8):619-27.

52. Sun X, Xu CS, Chadha N, Chen A, Liu J. Marijuana for Glaucoma: A Recipe for Disaster or Treatment? Yale J Biol Med. sept 2015;88(3):265-9.

53. Emhemmed F, Zhao M, Yorulmaz S, Steyer D, Leitao C, Alignan M, et al. Cannabis sativa Extract Induces Apoptosis in Human Pancreatic 3D Cancer Models: Importance of Major Antioxidant Molecules Present Therein. Molecules. janv 2022;27(4):1214.

54. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. Schmerz Berl Ger. févr 2016;30(1):47-61.

55. O'Neil ME, Nugent SM, Morasco BJ, Freeman M, Low A, Kondo K, et al. Benefits and Harms of Plant-Based Cannabis for Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review. Ann Intern Med. 5 sept 2017;167(5):332-40.

56. Botsford SL, Yang S, George TP. Cannabis and Cannabinoids in Mood and Anxiety Disorders: Impact on Illness Onset and Course, and Assessment of Therapeutic Potential. Am J Addict. janv 2020;29(1):9-26.

57. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. Rev Neurol (Paris). 1 mai 2020;176(5):325-52.

58. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 8 nov 2018;11:CD012954.

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

60. C Boyer. À quoi sert le système endocannabinoïde ? [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.lanutrition.fr/a-quoi-sert-le-systeme-endocannabinoide

61. Qu'est ce que le système endocannabinoïde? - [Internet]. ARPA. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://ar-pa.fr/blog/articles/quest-ce-que-le-systeme-endocannabinoide

62. Bouazzi OE. Les Effets Indésirables : Définition, Classification, Diagnostique Et Facteurs. Eur Sci J ESJ. 30 juin 2020;16(18):255-255.

63. Further Evolution of the ACC/AHA Clinical Practice Guideline Recommendation Classification System | Circulation [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/cir.0000000000000312

64. Haute Autorité de Santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique [Internet]. Avril 2013. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

7. ANNEXES

- ANNEXE 1 : Le système endocannabinoïde
- ANNEXE 2 : Classification des effets indésirables selon l'OMS
- ANNEXE 3 : Grille PRISMA
- ANNEXE 4 : Grille R-AMSTAR
- ANNEXE 5 : Grille AGREE II
- ANNEXE 6 : Évaluations détaillées de la qualité des études : PRISMA / R-AMSTAR / PRISMA 2 / AGREE II
- ANNEXE 7 : Classification GRADE utilisée dans les articles
- ANNEXE 8 : Liste des articles inclus et exclus

ANNEXE 1 : LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE

Le système endocannabinoïde est composé de récepteurs, d'endocannabinoïdes et des systèmes de synthèse, transport et dégradation de ceux-ci. Un endocannabinoïde est une molécule endogène capable de se lier à un récepteur cannabinoïde et d'activer les voies de transduction du signal auxquelles est couplé le récepteur.

Le premier endocannabinoïde, arachidonoyl-éthanolamide (AEA), appelé aussi anandamide, a été découvert en 1992 ; le 2-arachidonoyl-glycérol (2-AG) a été isolé peu après.

L'anandamide a une affinité quatre fois plus importante pour CB1 que pour CB2. Le 2-AG se lie avec plus de puissance et d'efficacité que l'anandamide aux deux récepteurs cannabinoïdes, avec un peu plus d'affinité pour CB1.

Ces molécules sont des dérivés de l'acide arachidonique dont la structure semble très différente des cannabinoïdes exogènes ou phytocannabinoïdes. D'autres endocannabinoïdes ont été découverts depuis, mais l'AEA et le 2-AG sont les plus étudiés. Ce sont des neurotransmetteurs qui exercent un effet inhibiteur pré-synaptique (59) (3) (5).

Le système endocannabinoïde comprend, avec ces neurotransmetteurs, des récepteurs spécifiques couplés à des protéines G (CB1 et CB2) et des enzymes capables d'intervenir dans la biosynthèse et dans la dégradation des ligands. Les neurotransmetteurs agissent localement sur les récepteurs CB1 et CB2, puis sont immédiatement métabolisés.

Les endocannabinoïdes sont synthétisés « à la demande », après stimulation de différents récepteurs conduisant à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires. Ils ne sont pas stockés dans les vésicules synaptiques et diffusent librement après leur production.

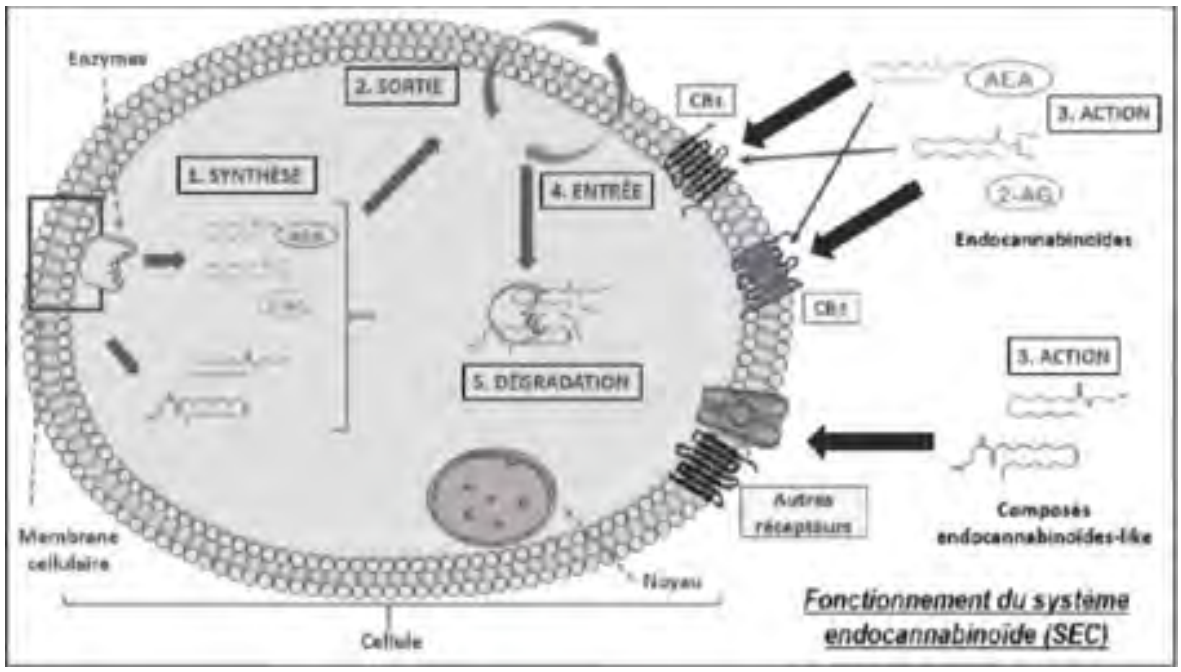
Ces endocannabinoïdes se répandent de façon rétrograde vers les terminaisons présynaptiques et, à l'instar des cannabinoïdes exogènes tels que le THC, le dronabinol et le nabilone, ils se lient et activent les récepteurs présynaptiques CB1 couplés aux protéines G.

Après activation de la protéine G, l'adénylate cyclase est inhibée. Le taux d'AMPc diminue alors et la protéine PKA est inhibée. Cette protéine PKA inactive ne peut ainsi plus phosphoryler un certain nombre de composants dans la cellule. Cette absence de phosphorylation aura de nombreuses conséquences cellulaires, notamment au niveau des canaux calciques et potassiques (59) (3) (5).

Cette action sur les canaux ioniques entraîne un effet inhibiteur sur le neurone qui ne se dépolarise plus et ainsi ne libère plus de neurotransmetteur (excitateur ou inhibiteur) comme : le glutamate, le GABA, la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine, l'acétylcholine.

Cette voie de signalisation intracellulaire est majoritaire pour les récepteurs situés au niveau du système nerveux central.

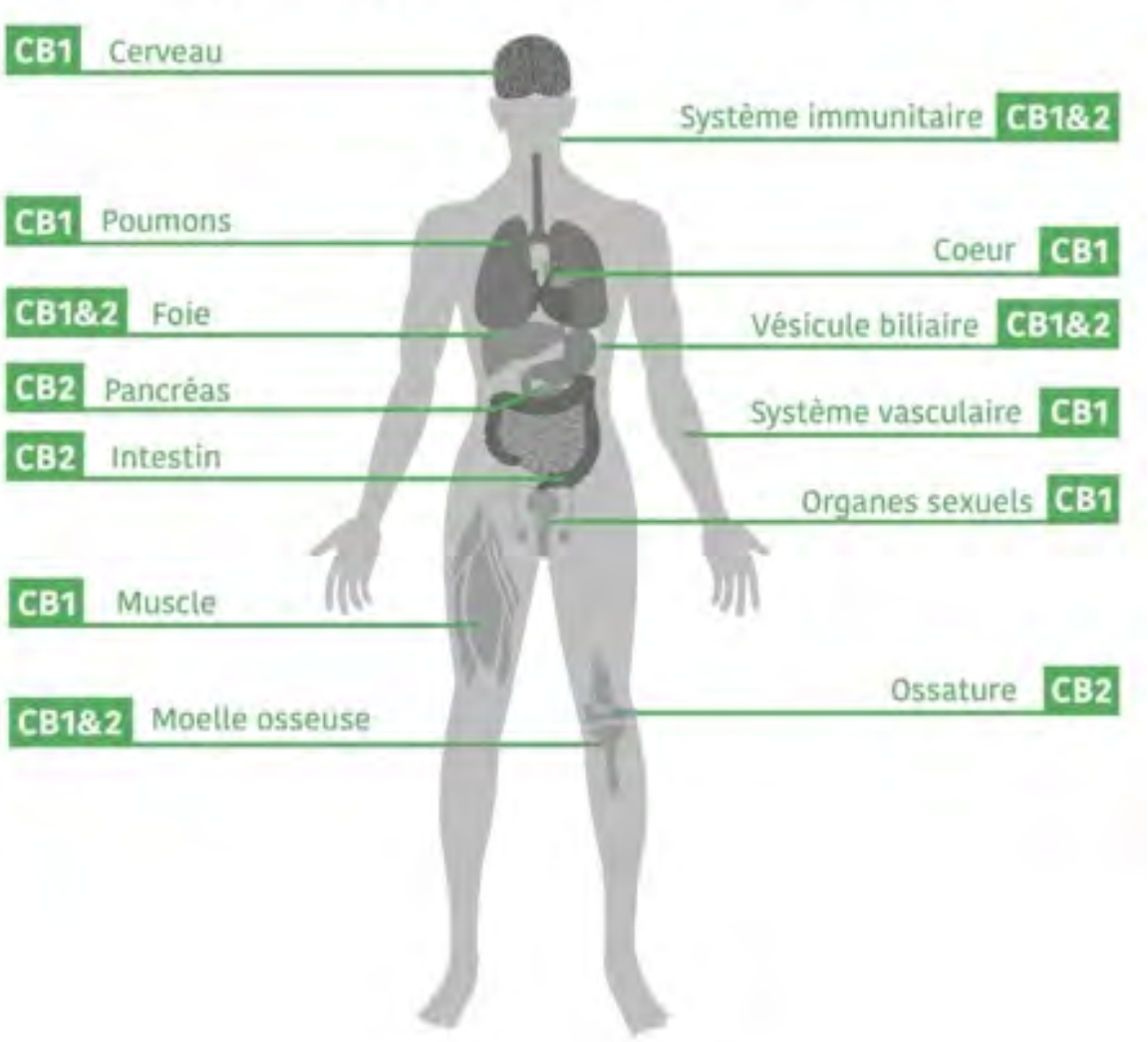
Une autre voie d'activation, utilisée de façon majoritaire en dehors du système nerveux central, est celle des MAP kinases. Elle va alors entrainer l'expression de plusieurs gènes impliqués dans les processus de survie cellulaire, d'apoptose, de régulation de l'inflammation, de prolifération cellulaire (59) …



(60)

Les endocannabinoïdes sont principalement produits dans divers endroits du système nerveux central. Les concentrations d'anandamide dans le cerveau sont comparables à celles d'autres neurotransmetteurs et les concentrations les plus fortes sont au niveau de l'hippocampe, du cervelet et du cortex. Les endocannabinoïdes et leurs récepteurs CB1 sont présents également dans l'intestin, les hépatocytes, les cellules pancréatiques et musculaires, les os, l'utérus et le tissu adipeux.

Les récepteurs CB2 prédominent dans les tissus immunitaires : leucocytes, mastocytes, ganglions lymphatiques, amygdales, rate, thymus. Ils sont aussi présents dans la moelle osseuse, le foie, le placenta et le système nerveux (central et périphérique) (3).


LE SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE
CB1 Cerveau
Système immunitaire CB1&2
CB1 Poumons
Coeur CB1
CB1&2 Foie
Vésicule biliaire CB1&2
CB2 Pancréas
Système vasculaire CB1
CB2 Intestin
Organes sexuels CB1
CB1 Muscle
Ossature CB2
CB1&2 Moelle osseuse

(61)

ANNEXE 2 : CLASSIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES SELON L'OMS

Selon l'OMS, un effet indésirable est « une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse). » (19)

Un effet indésirable grave est un effet indésirable mortel ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

Un effet indésirable inattendu est un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations réglementaires du médicament.

Les effets indésirables sont classés selon (62) :

- La fréquence ;
- La nature ;
- Le mécanisme de survenue :
    - type A (Augmented) : Leur survenue est liée à une des propriétés pharmacologiques du médicament. Ils sont assez fréquents, généralement connus dès les essais cliniques, donc avant l'AMM
    - type B (Bizarre) : Ils sont le plus souvent imprévisibles, de type immuno-allergique, pseudo anaphylactiques ou idiosyncrasiques. La prévision de ce type d'EI est quasi impossible avant l'AMM
    - type C (Continuous) : Le mécanisme de survenue de ces effets est inconnu et rare. Le délai de survenue est retardé et lié à une toxicité cumulative, une accumulation insidieuse ou des réactions mutagènes ou oncogènes
    - type D (Delayed) : tératogénicité, mutagénicité. Ils se déclarent tardivement et ne sont pas dose-dépendants
    - type E (End of Use): sevrage, effet rebond
    - type F (Failure of Efficacy) : inefficacité du produit, défaut de fabrication, erreurs d'utilisation, conditions de stockage
    - Type G (Genetic/Genomic) : ils déterminent la susceptibilité individuelle à développer des EI
- La prévisibilité et la gravité.

- La notion d'évitabilité tente de dénombrer et décrire les effets indésirables médicamenteux pouvant être prévenus afin de diminuer le risque médicamenteux. Elle se développe en 4 items :
    - Item A : le respect des recommandations du médicament conformément aux informations contenues dans le Vidal® de l'année de la dernière prescription ou celles diffusées par l'ANSM, ou celles rapportées dans la notice patient en cas d'automédication
    - Item B : la présence d'autres facteurs de risques identifiés chez le patient, en dehors de ceux décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du Vidal. Par exemple l'âge du patient.
    - Item C : L'adaptation de la prescription aux conditions de vie et à l'environnement du patient (profession, présence d'un auxiliaire de vie pour le sujet, problème de vue du patient…)
    - Item D : Le côté incontournable ou non de la prescription ou de l'automédication (62).

ANNEXE 3 : GRILLE PRISMA

Section/Sujet	N°	Critères de contrôle
TITRE		
Titre	1	Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse, ou les deux.
RESUME		
Résumé structuré	2	Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte; objectifs; sources des données; critères d'éligibilité des études, populations et interventions; évaluation des études et méthodes de synthèse; résultats; limites; conclusions et impacts des principaux résultats, numéro d'enregistrement de la revue systématique.
INTRODUCTION		
Contexte	3	Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances
Objectifs	4	Déclarer explicitement les questions traitées en se référant aux participants, interventions, comparaisons, résultats et à la conception de l'étude (PICOs)
METHODE		
Protocole et enregistrement	5	Indiquer si un protocole de revue de littérature existe, s'il peut être consulté et où, et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement
Critères d'éligibilité	6	Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple PICOS, durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple : années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité, et justifier ce choix.
Sources d'information	7	Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.
Recherche	8	Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.
Sélection des études	9	Indiquer le processus de sélection des études (c.-à-d. : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).
Extraction des données	10	Décrire la mé thode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires pré -établis, librement, en double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs.
Données	11	Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : PICOS, sources de financement) et les suppositions et simplifications réalisées.
Risque de biais inhérent à chacune de ses études	12	Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat), et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.
Quantification des résultats	13	Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : risk ratio, différence entre les moyennes).
Synthèse des résultats	14	Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectué , y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple : I2) pour chaque méta-analyse.
Risque de biais transversal aux études	15	Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études).
Analyses complémentaires	16	Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta- régression), si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues a priori.
RESULTATS		
Sélection des études	17	Indiquer le nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, de préférence sous forme d'un diagramme de flux.
Caractéristiques des études sélectionnées	18	Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites (par exemple : taille de l'étude, PICOS, période de suivi) et fournir les références.
Risque de biais relatif aux études	19	Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude et, si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats (voir item 12).
Résultats de chaque étude	20	Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs), présenter, pour chaque étude : (a) une brève synthèse des 20 données pour chaque groupe d'intervention ; (b) les ampleurs d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un graphique en forêt (forest plot).
Synthèse des résultats	21	Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.
Risque de biais transversal aux études	22	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15).
Analyse complémentaire	23	Le cas éché ant, donner les résultats des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous- groupes, méta-régression [voir item 16]).
DISCUSSION		
Synthèse des niveaux de preuve	24	Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence selon les publics concerné s (par exemple : établissements ou professionnels de santé , usagers et décideurs).
Limites	25	Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue (par exemple : récupération incomplète de travaux identifiés, biais de notification).
Conclusions	26	Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies, et les impacts pour de futures études.
FINANCEMENT		
Financement	27	Indiquer les sources de financement de la revue systématique et toute autre forme d'aide (par exemple : fourniture de données) ; rôle des financeurs pour la revue systématique.

ANNEXE 4 : GRILLE R-AMSTAR

1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?

La question de recherche et les critères d'inclusion des études doivent être déterminés avant le début de la revue.

Critères 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) *Conditions d'attribution du score* 3 critères→4, 2→3, 1→2, 0→1 *Explication A. :* Il doit être dit explicitement que le protocole a été publié ou inscrit, par exemple dans PROSPERO, registre de revues systématiques prospectif et multinational accessible en ligne. C. La question renferme les critères PICO, soit **P**opulation, **I**ntervention (ou exposition), **C**omparateur (ou témoins) et Résultats (***O**utcomes*).	Score : Commentaire :

2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?

Au moins deux personnes doivent procéder à l'extraction des données de façon indépendante, et une méthode de consensus doit avoir été mise en place pour le règlement des différends.

Critères A. Données extraites par **au moins deux** personnes, de façon indépendante (déclaration explicite ou implicite) B. Énoncé sur **le processus de consensus** pour le règlement des différends C. Résolution des désaccords entre les personnes ayant extrait les données conformément à la méthode établie (déclaration explicite ou implicite) *Conditions d'attribution du score* 3 critères→4, 2→3, 1→2, 0→1	Score : Commentaire :

3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?

Au moins deux sources électroniques doivent avoir été utilisées. Le rapport doit comprendre l'horizon temporel de la recherche et les bases de données interrogées (Central, EMBASE et MEDLINE, par exemple). Les mots clés et (ou) les termes MeSH doivent être indiqués et, si possible, la stratégie de recherche complète doit être exposée. Toutes les recherches doivent être complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels, de registres spécialisés ou d'experts dans le domaine étudié et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées.

Critères

A. Au moins deux sources électroniques ont été utilisées.
B. L'horizon temporel et les bases de données interrogées sont indiqués.
C. Les mots clés et (ou) les termes MeSH sont indiqués **et**, si possible, la stratégie de recherche est exposée.
D. Toutes les recherches sont complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels ainsi que de registres et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées.
E. Une recherche manuelle a été effectuée dans les revues.

Conditions d'attribution du score

4 ou 5 critères→4, 3→3, 2→2, 1 ou 0→1

Explication E. :

La recherche manuelle consiste à repérer les revues très pertinentes et à faire une recherche à la main, page par page, de leur contenu afin de relever d'éventuelles études admissibles.

Score :

Commentaire :

4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?

Les auteurs doivent indiquer s'ils ont recherché tous les rapports, quel que soit le type de publication, ou s'ils ont exclu des rapports (de leur revue systématique) sur la base du type de publication, de la langue, etc.

Critères

A. Les auteurs indiquent qu'ils ont recherché tous les rapports, quel que soit le type de publication.
B. Les auteurs indiquent s'ils ont exclu des rapports 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 lecteurs maîtrisaient assez bien la langue du rapport.
D. Aucune restriction fondée sur la langue ou prise en compte des articles rédigés dans une langue autre que l'anglais

Conditions d'attribution du score

3 ou 4 critères→4, 2→3, 1→2, 0→1

Score :

Commentaire :

5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?

Une liste des études incluses et exclues doit être fournie.

Critères

A. Les études **incluses** doivent être réunies dans un tableau, une liste ou une figure; une simple liste de références ne suffit pas.

B. Les études **exclues** doivent être réunies dans un tableau, une liste ou une figure qui sera intégré à l'article ou à un supplément.

C. Les raisons de l'exclusion des études sérieusement prises en considération doivent être exposées de manière suffisamment claire.

D. Le lecteur peut retracer aisément les études incluses et exclues dans la bibliographie, les références ou le supplément de l'article.

Conditions d'attribution du score

4 critères→4, 3→3, 2→2, 1→1

Explication :

Les études exclues sont celles qui, après avoir été sérieusement prises en considération sur la foi du titre et (ou) du résumé, ont été rejetées après lecture du corps du texte.

Score :

Commentaire :

6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?

Les données portant sur les sujets qui ont participé aux études originales, les interventions qu'ils ont reçues et les résultats doivent être regroupées, sous forme de tableau, par exemple. L'étendue des données sur les caractéristiques des sujets de toutes les études analysées (âge, race, sexe, données socio-économiques pertinentes, nature, durée et gravité de la maladie, autres maladies, par exemple) doit y figurer.

Critères

A. Les données portant sur les sujets qui ont participé aux études originales, les interventions qu'ils ont reçues **et** les résultats sont regroupées, sous forme de tableau, par exemple.

B. Les auteurs précisent l'étendue des données sur les caractéristiques **pertinentes** des sujets des études analysées.

C. L'information fournie semble complète et exacte.

Conditions d'attribution du score

3 critères→4, 2→3, 1→2, 0→1

Score :

Commentaire :

7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?

Les méthodes d'évaluation déterminées a priori doivent être indiquées (par exemple, pour les études sur l'efficacité pratique, le choix de n'inclure que les essais cliniques randomisés à double insu avec placebo ou de n'inclure que les études où l'affectation des sujets aux groupes d'étude était dissimulée); pour d'autres types d'études, d'autres critères d'évaluation seront à prendre en considération.

Critères

A. Les méthodes a priori sont indiquées.
B. La qualité scientifique des études incluses **semble valable**.
C. Le niveau de preuve est exposé, dûment reconnu ou pris en considération.
D. La qualité des preuves est évaluée ou classée en fonction d'outils d'évaluation de la preuve.

Conditions d'attribution du score

4 critères→4, 3→3, 2→2, 1 ou 0→1

Explications D. :

Un outil d'évaluation de la preuve est un instrument qui sert à établir le niveau de preuve. Ex. : l'outil GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Score :

Commentaire :

8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?

Les résultats de l'évaluation de la rigueur méthodologique et de la qualité scientifique des études incluses doivent être pris en considération dans l'analyse et les conclusions de la revue, et formulés explicitement dans les recommandations.

Critères

A. Les auteurs ont tenu compte de la qualité scientifique dans l'analyse et les conclusions de la revue.
B. La qualité scientifique est formulée **explicitement** dans les recommandations.
C. Les conclusions sont orientées vers la production de guides de pratique.
D. L'énoncé de consensus clinique laisse entrevoir la révision ou la confirmation des recommandations de pratique.

Conditions d'attribution du score

4 critères→4, 3→3, 2→2, 1 ou 0→1

Score :

Commentaire :

9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?

Si l'on veut regrouper les résultats des études, il faut effectuer un test d'homogénéité afin de s'assurer qu'elles sont combinables (chi carré ou I^2, par exemple). S'il y a hétérogénéité, il faut utiliser un modèle d'effets aléatoires et (ou) vérifier si la nature des données cliniques justifie la combinaison (la combinaison est-elle raisonnable?).

Critères A. Les auteurs exposent les critères à partir desquels ils ont déterminé que les études analysées étaient assez semblables pour être combinées. B. Dans le cas des résultats regroupés, les auteurs ont fait un test d'homogénéité pour s'assurer que les études étaient combinables. C. Les auteurs ont pris acte du caractère hétérogène (ou non) des études. 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. E. S'il y a homogénéité, les auteurs exposent la justification ou le test statistique. *Conditions d'attribution du score* 4 ou 5 critères→4, 3→3, 2→2, 1 ou 0→1	Score : Commentaire :

10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?

Une évaluation du biais de publication doit comprendre une association d'outils graphiques (diagramme de dispersion des études ou autre test) et (ou) des tests statistiques (test de régression d'Egger, par exemple).

Critères A. Prise en compte du biais de publication ou de l'effet tiroir B. Outils graphiques (diagramme de dispersion des études, par exemple) C. Tests statistiques (test de régression d'Egger, par exemple) *Conditions d'attribution du score* 3 critères→4, 2→3, 1→2, 0→1	Score : Commentaire :

11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?

Les sources possibles de soutien doivent être déclarées, tant pour la revue systématique que pour les études qui y sont incluses.

Critères A. Présentation des sources de soutien B. Absence de conflit d'intérêts – On est ici dans la subjectivité; peut-être faudra-t-il y aller par déduction ou fouiller quelque peu. C. Prise en compte ou énoncé des sources de soutien ou des conflits d'intérêts dans les **principales** études incluses *Conditions d'attribution du score* 3 critères→4, 2→3, 1→2, 0→1	Score : Commentaire :

Score de qualité maximal : 44	Score de qualité :

ANNEXE 5 : GRILLE AGREE II

Domaine 1 : Champ et Objectifs :

1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

2. La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

3. La population (patients, public, etc.) à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

Domaine 2 : Participation des groupes concernés

4. Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

5. Les opinions et les préférences de la population cible (patients, public, etc.) ont été identifiées.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

Domaine 3 : Rigueur d'élaboration de la recommandation

7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

Domaine 4 : Clarté et Présentation :

15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

Domaine 5 : Applicabilité

18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

20. Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinées.

1 Fortement en dé-saccord	2	3		5	6	7 Fortement en accord

21. La RPC propose des critères de suivi et/ou de vérification.

1 Fortement en dé-saccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

Domaine 6 : Indépendance éditoriale

22. Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC.

1 Fortement en désac-cord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.

1 Fortement en désac-cord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

Évaluation générale de la RPC

Évaluez la qualité générale de la RPC

1 Très mauvaise qualité	2	3	4	5	6	7 Excellente qualité

Je recommanderais l'utilisation de la RPC

OUI	
OUI, AVEC CERTAINES MODIFICATIONS	
NON	

ANNEXE 6 : ÉVALUATIONS DETAILLEES DE LA QUALITE DES ETUDES

Critères PRISMA	A.H. Watanabe et al 2021	Edward Chesney & al 2021	Elaine G Boland & al 2019	Penny F. Whiting & al 2015	Johal H. & al 2020	Valentina Lopera & al 2022	Mahmood AminiLari & al 2021	José María Prieto González & Carlos Vila Silván 2021	Sara Pisani & al 2021	Rafael G. Dos Santos 2020	Latha Velayudhan & al 2021	Mohammed M. Mohiuddin & al 2019	Torres-Moreno M-C & al 2018
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
5	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1
13	1	1	1	1	1		1		1		1		1
14	1	1	1	1	1		1		1		1		1
15	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
16	1	1	1	0	1		1		1		1		1
17	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1
19	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
21	1	1	1	1	1		1		1		1		1
22	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1
23	1	1	1	1	1		1		1		1		1
24	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
25	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
26	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
27	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
TOTAUX	**27**	**26**	**27**	**23**	**26**	**16**	**27**	**14**	**25**	**14**	**27**	**22**	**27**

Critères R-AMSTAR	**A.H. Watanabe et al** **2021**	**Edward Chesney & al** **2021**	**Elaine G Boland & al** **2019**	**Penny F. Whiting & al** **2015**	**Johal H. & al** **2020**	**Valentina Lopera & al** **2022**	**Mahmood AminiLari & al** **2021**	**José María Prieto González & Carlos Vila Silván** **2021**	**Sara Pisani & al** **2021**	**Rafael G. Dos Santos** **2020**	**Latha Velayudhan & al** **2021**	**Mohammed M. Mohiuddin & al** **2019**	**Torres-Moreno M-C & al** **2018**	**Misty Pratt & al** **2019**	***Lauren Eadie & al*** ***2021***
1	4	4	4	3	3	3	4	2	4	3	4	4	4	4	3
2	4	4	4	4	4	4	2	2	4	4	4	4	4	4	4
3	3	4	4	3	4	3	4	4	4	3	3	3	4	4	3
4	4	4	4	3	3	3	3	3	2	2	2	3	4	2	1
5	3	3	3	3	3	2	3	2	3	2	3	3	4	3	3
6	4	4	4	4	4	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4
7	4	4	4	4	4	1	4	1	4	1	4	4	4	3	1
8	3	4	2	1	2	2	2	1	2	1	2	2	2	4	2
9	3	4	4	4	4		4		4		4		4		
10	1	3	3	3	2	1	4	1	4	1	4	3	3	1	1
11	3	1	3	4	3	3	3	3	4	3	3	3	4	4	1
TOTAUX	**36**	**39**	**39**	**36**	**36**	**23**	**37**	**23**	**39**	**23**	**37**	**33**	**41**	**33**	23

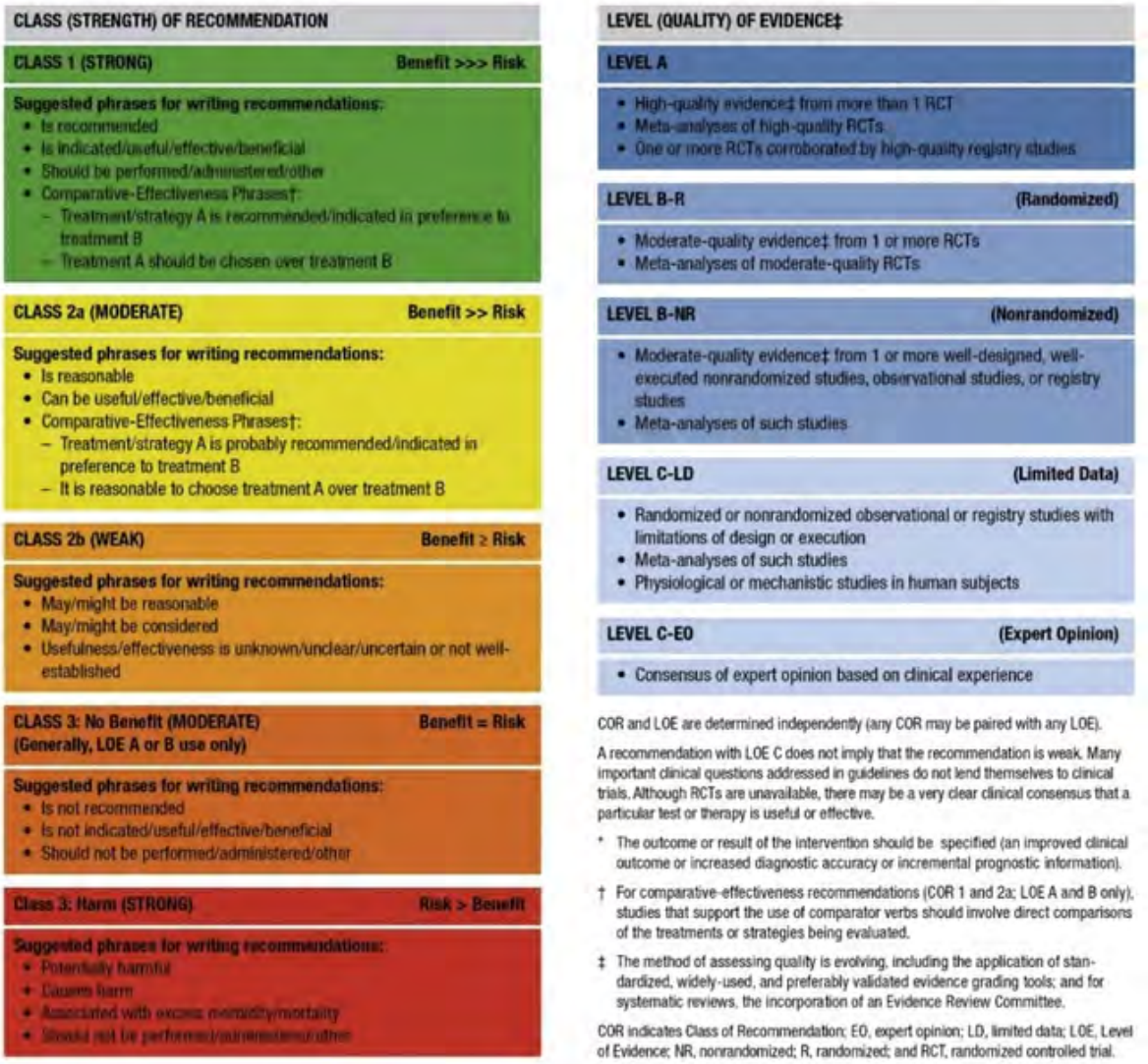
Critères PRISMA 2	*Lauren Eadie & al* *2021*	*Misty Pratt & al* *2019*
1	1	1
2	1	1
3	1	1
4	1	1
5	0	1
6	1	1
7	1	1
8	1	1
9	1	1
10	1	1
11	1	1
12	0	1
13	1	1
14	1	1
15	1	1
16	0	0
17	1	1
18	1	1
19	1	1
20	1	1
21	1	1
22	1	1
TOTAUX	**19**	**21**

GRILLE AGREE II

Domaine	Item	Description	NICE Guidelines 2019		Simplefied guidelines 2018	
Champs et objectifs	1	Objectifs décrits explicitement	7	7	6	7
	2	Question(s) de santé décrite(s) explicitement	7	7	7	7
	3	Population cible décrite explicitement	5	5	7	6
		Score (en %)	**89%**	**89%**	**94%**	**94%**
Participation des groupes concernés	4	Groupe élaborateur multidisciplinaire	3	3	7	7
	5	Opinions et préférences de la population identifiées	2	3	2	3
	6	Utilisateur cible de la RCP défini	3	3	6	7
		Score (en %)	**28%**	**33%**	**66,7%**	**78%**
Rigueur d'élaboration des RPC	7	Méthodes systématiques utilisées pour recherche de preuves	7	7	5	5
	8	Critères de sélection décrits	7	7	2	4
	9	Forces et limites des preuves scientifques définies	5	4	5	3
	19	Méthodes de formulations des recommandations décrites	4	4	6	6
	11	Bénéfices, EI et risques en terme de santé pris en considération	7	7	6	7
	12	Lien explicite entre RPC et preuves scientifiques	7	7	7	6
	13	RPC revue par des experts externes avant publication	3	4	7	7
	14	Procédure d'actualisation décrite	2	2	3	2
		Score (%)	**71%**	**71%**	**69%**	**67%**
Clarté et présentation	15	RPC précises et sans ambiguité	5	5	7	7
	16	Différentes options de PEC clairement présentées	5	5	6	6
	17	RPC clés facilement identifiables	3	5	7	7
		Score (%)	**56%**	**67%**	**94%**	**94%**
Applicabilité	18	Elements facilitant l'application de la RCP et obstacles décrits	5	6	3	7
	19	Conseils et/ou outils pour mise en pratique	5	5	6	6
	20	Répercussions potentielles sur les ressources examinées	6	6	2	3
	21	RPC propose des critères de suivi et vérification	4	4	5	3
		Score (%)	**67%**	**71%**	**50%**	**63%**
Indépendance éditoriale	22	Pas d'influence des organismes de financement	6	7	7	7
	23	Intérêts divergents des membres pris en charge et documentés	3	2	5	3
		Score (%)	**58%**	**58%**	**83%**	**67%**
Qualité générale		**Qualité générale**	**5**	5	**6**	
Pourcentage global			**64%**	**67%**	**73%**	**75%**
Evaluation générale		**Je recommanderais (oui, avec modif, non)**	**oui, avec modif**	**oui, avec modif**	**oui**	**oui**

ANNEXE 7 : CLASSIFICATION GRADE UTILISEE DANS LES ARTICLES

Classification GRADE AHA (63)



CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	
CLASS 1 (STRONG)	**Benefit >>> Risk**
Suggested phrases for writing recommendations: • Is recommended • Is indicated/useful/effective/beneficial • Should be performed/administered/other • Comparative-Effectiveness Phrases†: – Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B – Treatment A should be chosen over treatment B	
CLASS 2a (MODERATE)	**Benefit >> Risk**
Suggested phrases for writing recommendations: • Is reasonable • Can be useful/effective/beneficial • Comparative-Effectiveness Phrases†: – Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B – It is reasonable to choose treatment A over treatment B	
CLASS 2b (WEAK)	**Benefit ≥ Risk**
Suggested phrases for writing recommendations: • May/might be reasonable • May/might be considered • Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well-established	
CLASS 3: No Benefit (MODERATE) **(Generally, LOE A or B use only)**	**Benefit = Risk**
Suggested phrases for writing recommendations: • Is not recommended • Is not indicated/useful/effective/beneficial • Should not be performed/administered/other	
Class 3: Harm (STRONG)	**Risk > Benefit**
Suggested phrases for writing recommendations: • Potentially harmful • Causes harm • Associated with excess morbidity/mortality • Should not be performed/administered/other	

LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡	
LEVEL A	
• High-quality evidence‡ from more than 1 RCT • Meta-analyses of high-quality RCTs • One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies	
LEVEL B-R	**(Randomized)**
• Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs • Meta-analyses of moderate-quality RCTs	
LEVEL B-NR	**(Nonrandomized)**
• Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies • Meta-analyses of such studies	
LEVEL C-LD	**(Limited Data)**
• Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution • Meta-analyses of such studies • Physiological or mechanistic studies in human subjects	
LEVEL C-EO	**(Expert Opinion)**
• Consensus of expert opinion based on clinical experience	

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).

A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.

* The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).

† For comparative-effectiveness recommendations (COR 1 and 2a; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.

‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely-used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.

COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Tableau 7: Class of Recommendation and Level of Evidence to Clinical strategies, Interventions,Treatments, or Diagnosis Testing in Patinet Care- ACC/AHA

Classification GRADE HAS (64)

Une recommandation de grade A est fondée sur des études scientifiques de fort niveau de preuve ; une recommandation de grade B est fondée sur des présomptions scientifiques fournies par des études de niveau de preuve intermédiaire ; une recommandation de grade C est fondée sur des études de faible niveau de preuve. En l'absence de précisions, les recommandations reposent sur un accord exprimé par les professionnels et les représentants des usagers au sein des groupes de travail et de lecture.

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Tableau 8: Recommandations d'après l'HAS

Classification GRADE NICE (64)

Niveau de certitude	Formulation
Recommandations pour des interventions qui **doivent ou ne doivent pas** être utilisées *	- Habituellement utilisée seulement s'il existe une obligation légale à appliquer la recommandation (dans ce cas, donner la référence légale). - Occasionnellement si le fait de ne pas suivre une recommandation peut avoir des conséquences sérieuses sur l'état de santé.
Recommandations pour des interventions **recommandées ou non recommandées †**	Le groupe de travail est sûr que, pour la grande majorité des patients, l'intervention fera plus de bien que de mal et sera coût-efficace Dans la mesure du possible formuler les recommandations comme des instructions directes. Utiliser les verbes tels « offrir », « conseiller », « discuter ».
Recommandations pour des interventions qui **peuvent être utilisées ‡**	Le groupe de travail est sûr que, pour la grande majorité des patients, l'intervention fera plus de bien que de mal et sera coût-efficace. Cependant d'autres options sont également coût-efficaces. Il est probable que le choix de l'intervention (ou la décision d'une intervention) varie selon les valeurs et les préférences d'une personne. Dans la mesure du possible, formuler les recommandations comme des instructions directes. Ajouter « considérer » avant le verbe pour indiquer que la recommandation est moins forte que pour une intervention recommandée.

Tableau 9: Formulation des recommandations d'après le NICE 2009

Classification GRADE ACP (64)

Qualité	Définition
Élevée	Au moins 1 ECR bien conçu et bien mené apportant des résultats cohérents et directement applicables. Il est très improbable que des recherches futures changent notre confiance en l'estimation de l'effet.
Moyenne	ECRs ayant des limites importantes (par exemple : évaluation biaisée de l'effet du traitement, nombreux perdus de vue, absence d'insu, hétérogénéité inexpliquée [même si elle est issue d'ECRs rigoureux], données scientifiques indirectes issues d'une population d'intérêt similaire [mais non identique] et ECRs ayant un très petit nombre de participants ou d'événements observés). De plus, les données scientifiques issues d'essais contrôlés bien menés mais sans randomisation, d'études de cohortes bien menées ou d'études cas-témoins, et les séries temporelles multiples avec ou sans intervention sont dans cette catégorie. Il est probable que des recherches futures aient un effet important sur notre confiance en l'estimation de l'effet, et que l'estimation de l'effet puisse changer.
Faible	Obtenue à partir d'études observationnelles avec un risque de biais. Il est très probable que des recherches futures aient un effet important sur notre confiance en l'estimation de l'effet. Il est probable que l'estimation de l'effet change.
	Cependant, la qualité des données scientifiques peut être cotée moyenne ou élevée, selon les conditions dans lesquelles les données scientifiques sont obtenues à partir des études observationnelles. Les facteurs pouvant contribuer à augmenter la qualité des données scientifiques incluent une grande taille de l'effet observé, une relation dose-réponse, ou la présence d'un effet observé quand tous les facteurs confondants possibles réduiraient cet effet.
Données scientifiques insuffisantes pour déterminer des bénéfices nets ou des risques nets	Quand les données scientifiques sont insuffisantes pour se positionner pour ou contre une procédure en pratique courante. Les données scientifiques peuvent être contradictoires, de qualité médiocre ou absente, et le rapport bénéfices-risques ne peut pas être déterminé. Il n'y a aucune estimation de l'effet qui est très incertain, les données scientifiques soit étant indisponibles, soit ne permettant pas une conclusion.

ECR : essai contrôlé randomisé.

Tableau 10: Système de gradation de la qualité des données scientifiques de l'American College of Physician- d'après Qaseem et al.2010

ANNEXE 8 : LISTE DES ARTICLES INCLUS ET EXCLUS

Liste des articles inclus

1. Alexandre H. Watanabe; Leenhapong Navaravong; Thitipong Sirilak; Ratthanon Prasitwarachot; Surakit Nathisuwan; Robert L. Page II; Nathorn Chaiyakunapruk; (2021), A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cardiovascular toxicity of medical cannabinoids, JAPHA volume 61 1-13, https://doi.org/10.1016/j.japh.2021.03.013

2. Mohiuddin, Mohammed M.; Mizubuti, Glenio B.; Haroutounian, Simon; Smith, Shannon M.; Rice, Andrew S.C.; Campbell, Fiona; Park, Rex; Gilron, Ian (2020). Adherence to Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Guidelines for Reporting Safety Outcomes in Trials of Medical Cannabis and Cannabis-based Medicines for Chronic Noncancer Pain. The Clinical Journal of Pain, 36(4), 302–319. doi:10.1097/AJP.0000000000000807

3. Chesney, Edward; Oliver, Dominic; Green, Alastair; Sovi, Simina; Wilson, Jack; Englund, Amir; Freeman, Tom P.; McGuire, Philip (2020). Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Neuropsychopharmacology, (), –. doi:10.1038/s41386-020-0667-2

4. Boland EG, Bennett MI, Allgar V, et al. (2019). Cannabinoids for adult cancer-related pain : systematic review and meta-analysis. BMJ Supportive & Palliative Care. doi:10.1136/ bmjspcare-2019-002032

5. Whiting, Penny F.; Wolff, Robert F.; Deshpande, Sohan; Di Nisio, Marcello; Duffy, Steven; Hernandez, Adrian V.; Keurentjes, J. Christiaan; Lang, Shona; Misso, Kate; Ryder, Steve; Schmidlkofer, Simone; Westwood, Marie; Kleijnen, Jos (2015). Cannabinoids for Medical Use. JAMA, 313(24), 2456–. doi:10.1001/jama.2015.6358

6. Herman Johal, Tahira Devji, Yaping Chang, Jonathan Simone, Christopher Vannabouathong and Mohit Bhandari (2020). Cannabinoids in Chronic Non-Cancer Pain : A Systematic Review and Meta-Analysis. SAGE journals. https://doi.org/10.1177/1179544120906461

7. Lopera, V.; Rodríguez, A.; Amariles, P. Clinical Relevance of Drug Interactions with Cannabis: A Systematic Review. J. Clin. Med. 2022, 11, 1154. https://doi.org/ 10.3390/jcm11051154

8. Eadie L, Lo LA, Christiansen A, Brubacher JR, Barr AM, Panenka WJ and MacCallum CA (2021) Duration of Neurocognitive Impairment With Medical Cannabis Use: A Scoping Review. Front. Psychiatry 12:638962. doi: 10.3389/fpsyt.2021.638962

9. Evidence review for chronic pain: Cannabis-based medicinal products: Evidence review B. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Nov. (NICE Guideline, No. 144.) Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK577083/

10. Mahmood AminiLari, Li Wang, Samuel Neumark, Taranah Adli, Rachel J Couban, Aidan Giangregorio, Colleen E Carney, Jason W Busse, Medical cannabis and cannabinoids for

impaired sleep: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, Sleep, Volume 45, Issue 2, February 2022, zsab234, https://doi.org/10.1093/sleep/zsab234

11. José María Prieto González & Carlos Vila Silván (2021) Safety and tolerability of nabiximols oromucosal spray: a review of more than 15 years" accumulated evidence from clinical trials, Expert Review of Neurotherapeutics, 21:7, 755-778, DOI: 10.1080/14737175.2021.1935879

12. VelayudhanL,McGooha nK, BhattacharyyaS(2021) Safety andtolerability of natural andsynthetic cannabinoids inadults aged over50years: Asystematic review andmetaanalysis. PLoS Med18(3): e1003524. https://doi. org/10.1371/journal.pmed.1003524

13. Pisani, S., McGoohan, K., Velayudhan, L. et al. Safety and Tolerability of Natural and Synthetic Cannabinoids in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Open-Label Trials and Observational Studies. Drugs Aging 38, 887–910 (2021). https://doi.org/10.1007/s40266-021-00882-2

14. Rafael G. Dos Santos, Francisco S. Guimarães, José Alexandre S. Crippa, Jaime E. C. Hallak, Giordano Novak Rossi, Juliana Mendes Rocha & Antônio W. Zuardi (2020) Serious adverse effects of cannabidiol (CBD): a review of randomized controlled trials, Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 16:6, 517-526, DOI: 10.1080/17425255.2020.1754793

15. Torres-Moreno, Mari Carmen; Papaseit, Esther; Torrens, Marta; Farré, Magí (2018). Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis. JAMA Network Open, 1(6), e183485–. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.3485

16. Pratt, Misty; Stevens, Adrienne; Thuku, Micere; Butler, Claire; Skidmore, Becky; Wieland, L. Susan; Clemons, Mark; Kanji, Salmaan; Hutton, Brian (2019). Benefits and harms of medical cannabis: a scoping review of systematic reviews. Systematic Reviews, 8(1), 320–. doi:10.1186/s13643-019-1243-x

17. Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N, Dockrill B, Dubin RE, Findlay T, Kirkwood J, Fleming M, Makus K, Zhu X, Korownyk C, Kolber MR, McCormack J, Nickel S, Noël G, Lindblad AJ. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. Can Fam Physician. 2018 Feb;64(2):111-120. PMID: 29449241; PMCID: PMC5964385.

Liste des articles exclus

1.Eva Hoch, Miriam Schneider, Chris Friemel, Rupert von Keller. Cannabis: potentials and risks. A scientific analysis of the efficacy, tolerability and safety of medical cannabis (Ca-PRIs). PROSPERO 2016 CRD42016053592 [cité 30 août 2022]. Disponible sur: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=53592&Versio-nID=1144621

2.Tonny Andersen, Anders Wieghorst, Kirsten Kaya Roessler, Oliver Hendriks. A systematic review – the effect of medical cannabis on cognitive functions. PROSPERO 2020 CRD42020127488 [cité 30 août 2022]. Disponible sur: https://www.crd.york.ac.uk/pros-pero/display_record.php?RecordID=127488

3.Rune Frederiksen. The adverse health effects of medical cannabis use: a systematic review. PROSPERO 2018 CRD42018109977 [cité 30 août 2022]. Disponible sur: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=109977

4. McParland A, Daniel K, Bhatia A, Clarke H, Aditya T, Brull R, et al. 695 Cannabinoids and Sleep Health in Patients with Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sleep. 3 mai 2021;44(Supplement_2):A271-2.

5. Arnold JC. A primer on medicinal cannabis safety and potential adverse effects. Aust J Gen Pract. juin 2021;50(6):345-50.

6. Greger J, Bates V, Mechtler L, Gengo F. A Review of Cannabis and Interactions With Anticoagulant and Antiplatelet Agents. J Clin Pharmacol. avr 2020;60(4):432-8.

7.Urits I, Charipova K, Gress K, Li N, Berger AA, Cornett EM, et al. Adverse Effects of Recreational and Medical Cannabis. Psychopharmacol Bull. 12 janv 2021;51(1):94-109.

8.Crescioli G, Lombardi N, Bettiol A, Menniti-Ippolito F, Da Cas R, Parrilli M, et al. Adverse events following cannabis for medical use in Tuscany: An analysis of the Italian Phytovigilance database. British Journal of Clinical Pharmacology. 2020;86(1):106-20.

9.Pratt M, Stevens A, Thuku M, Butler C, Skidmore B, Wieland LS, et al. Benefits and harms of medical cannabis: a scoping review of systematic reviews. Syst Rev. 10 déc 2019;8(1):320.

10.Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. Curr Neuropharmacol. 2019;17(10):974-89.

11.Ghabrash MF, Coronado-Montoya S, Aoun J, Gagné AA, Mansour F, Ouellet-Plamondon C, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis among patients with schizophrenia and other primary psychotic disorders: A systematic review with a risk of bias assessment. Psychiatry Res. 21 févr 2020;286:112890.

12.Balachandran P, Elsohly M, Hill KP. Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review. J Gen Intern Med. juill 2021;36(7):2074-84.

13.Azam C, Buscail L, Culetto A, Lapeyre-Mestre M. Cannabinoid-Related Acute Pancreatitis: An Update from International Literature and Individual Case Safety Reports. Drug Saf. 18 févr 2022

14.Mücke M, Carter C, Cuhls H, Prüß M, Radbruch L, Häuser W. Cannabinoide in der palliativen Versorgung. Schmerz. 1 févr 2016;30(1):25-36.

15.Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. J Neuroimmune Pharmacol. juin 2015;10(2):293-301.

16.Cannabinoids for Treatment of MS Symptoms: State of the Evidence [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: https://www.embase.com/records?subaction=viewrecord&rid=7&page=10&id=L622633738
17.Dagan Y, Yager J. Cannabis and Complex Posttraumatic Stress Disorder: A Narrative Review With Considerations of Benefits and Harms. J Nerv Ment Dis. août 2020;208(8):619-27.

18.Andrade C. Cannabis and neuropsychiatry, 1: benefits and risks. J Clin Psychiatry. mai 2016;77(5):e551-554.

19.Quezada SM, Cross RK. Cannabis and Turmeric as Complementary Treatments for IBD and Other Digestive Diseases. Curr Gastroenterol Rep. 11 janv 2019;21(2):2.

20.Schlag AK, Hindocha C, Zafar R, Nutt DJ, Curran HV. Cannabis based medicines and cannabis dependence: A critical review of issues and evidence. J Psychopharmacol. juill 2021;35(7):773-85.

21.Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 8 nov 2018;11:CD012853.

22.Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 8 nov 2018;11:CD012954.

23.Nasser Y, Woo M, Andrews CN. Cannabis in Gastroenterology: Watch Your Head! A Review of Use in Inflammatory Bowel Disease, Functional Gut Disorders, and Gut-Related Adverse Effects. Curr Treat Options Gastroenterol. 2020;18(4):519-30.

24.Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults - PubMed [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29513392/

25.Pasha AK, Clements CY, Reynolds CA, Lopez MK, Lugo CA, Gonzalez Y, et al. Cardiovascular Effects of Medical Marijuana: A Systematic Review. Am J Med. févr 2021;134(2):182-93.

26.Schaiquevich P, Riva N, Maldonado C, Vázquez M, Cáceres-Guido P. Clinical pharmacology of cannabidiol in refractory epilepsy. Farm Hosp. 30 juin 2020;44(5):222-9.

27.Effects of cannabinoid administration for pain: A meta-analysis and meta-regression [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: https://www.embase.com/records?subaction=viewrecord&rid=21&page=7&id=L627801585

28.De Carvalho Reis R, Almeida KJ, da Silva Lopes L, de Melo Mendes CM, Bor-Seng-Shu E. Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-

resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis. Epilepsy Behav. janv 2020;102:106635.

29.Häuser W, Welsch P, Klose P, Radbruch L, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain : A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. Schmerz. oct 2019;33(5):424-36.

30.Mohiuddin M, Blyth FM, Degenhardt L, Di Forti M, Eccleston C, Haroutounian S, et al. General risks of harm with cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine possibly relevant to patients receiving these for pain management: an overview of systematic reviews. Pain. 1 juill 2021;162(Suppl 1):S80-96.

31.Andreae MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, Ellis RJ, Ware MA, et al. Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: an individual patient data meta-analysis. J Pain. déc 2015;16(12):1221-32.

32.Damkier P, Lassen D, Christensen MMH, Madsen KG, Hellfritzsch M, Pottegård A. Interaction between warfarin and cannabis. Basic Clin Pharmacol Toxicol. janv 2019;124(1):28-31.

33.Khoury JM, Neves M de CL das, Roque MAV, Queiroz DA de B, Corrêa de Freitas AA, de Fátima Â, et al. Is there a role for cannabidiol in psychiatry? World J Biol Psychiatry. févr 2019;20(2):101-16.

34.Hill KP, Hurley-Welljams-Dorof WM. Low to moderate quality evidence demonstrates the potential benefits and adverse events of cannabinoids for certain medical indications. BMJ Evidence-Based Medicine. 1 févr 2016;21(1):17-17.

35.Kichloo A, Albosta M, Aljadah M, El-Amir Z, Goldar G, Khan MZ, et al. Marijuana: A systems-based primer of adverse effects associated with use and an overview of its therapeutic utility. SAGE Open Med. 2021;9:20503121211000908.

36.Silverstone PH. Medical Assessment of Cannabis Efficacy and Side-effects Scale (MACESS©): a simple evidence-based scale to determine clinical benefits and adverse events following medical cannabis use. Advances in Social Sciences Research Journal [Internet]. 22 déc 2018 [cité 17 mars 2022];5(12). Disponible sur: https://journals.scholarpublishing.org/index.php/ASSRJ/article/view/5864

37.Minerbi A, Häuser W, Fitzcharles MA. Medical Cannabis for Older Patients. Drugs Aging. janv 2019;36(1):39-51.

38.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. 8 sept 2021;374:n1034.

39.Tumati S, Lanctôt KL, Wang R, Li A, Davis A, Herrmann N. Medical Cannabis Use Among Older Adults in Canada: Self-Reported Data on Types and Amount Used, and Perceived Effects. Drugs Aging. 1 févr 2022;39(2):153-63.

40.Parmar JR, Forrest BD, Freeman RA. Medical marijuana patient counseling points for health care professionals based on trends in the medical uses, efficacy, and adverse effects of cannabis-based pharmaceutical drugs. Res Social Adm Pharm. août 2016;12(4):638-54.

41.Swartz R. Medical marijuana users in substance abuse treatment. Harm Reduction Journal. 5 mars 2010;7(1):3.

42.Ciccone CD. Medical Marijuana: Just the Beginning of a Long, Strange Trip? Phys Ther. 1 févr 2017;97(2):239-48.

43.Cook J, Lloyd-Jones DM, Ogden E, Bonomo Y. Medical use of cannabis: an addiction medicine perspective. Intern Med J. juin 2015;45(6):677-80.

44.Habib G, Aamar S. Metabolic effects of medical cannabis treatment. Journal of Investigative Medicine. 1 févr 2022;70(2):446-8.

45.Brown JD, Rivera Rivera KJ, Hernandez LYC, Doenges MR, Auchey I, Pham T, et al. Natural and Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Uses, Adverse Drug Events, and Drug Interactions. J Clin Pharmacol. août 2021;61 Suppl 2:S37-52.

46.Solimini R, Rotolo MC, Pichini S, Pacifici R. Neurological Disorders in Medical Use of Cannabis: An Update. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2017;16(5):527-33.

47.Noori A, Miroshnychenko A, Shergill Y, Ashoorion V, Rehman Y, Couban RJ, et al. Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. BMJ Open. 28 juill 2021;11(7):e047717.

48.Hikiji Watanabe A, Navaravong L, Sirilak T, Prasitwarachot R, Nathisuwan S, Chaiyakunapruk N. PCV4 MEDICAL CANNABIS USE AND RISK OF CARDIOVASCULAR TOXICITY: A TWO-STAGE SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. Value in Health. mai 2020;23:S90.

49.Khan SP, Pickens TA, Berlau DJ. Perspectives on cannabis as a substitute for opioid analgesics. Pain Manag. 1 mars 2019;9(2):191-203.

50.Brown JD, Winterstein AG. Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. J Clin Med. 8 juill 2019;8(7):E989.

51.Brown JD. Potential Adverse Drug Events with Tetrahydrocannabinol (THC) Due to Drug-Drug Interactions. J Clin Med. 27 mars 2020;9(4):E919.

52.Gottschling S, Ayonrinde O, Bhaskar A, Blockman M, D'Agnone O, Schecter D, et al. Safety Considerations in Cannabinoid-Based Medicine. Int J Gen Med. 2020;13:1317-33.

53.Bennici A, Mannucci C, Calapai F, Cardia L, Ammendolia I, Gangemi S, et al. Safety of Medical Cannabis in Neuropathic Chronic Pain Management. Molecules. 16 oct 2021;26(20):6257.

54.Aviram J, Lewitus G, Vysotski Y, Berman P, Shapira A, Procaccia S, et al. Sex Differences in Medical Cannabis Related Adverse effects. Pain. 26 août 2021;1-37.

55.Russo EB, Cuttler C, Cooper ZD, Stueber A, Whiteley VL, Sexton M. Survey of Patients Employing Cannabigerol-Predominant Cannabis Preparations: Perceived Medical Effects, Adverse Events, and Withdrawal Symptoms. Cannabis and Cannabinoid Research

[Internet]. 27 sept 2021 [cité 17 mars 2022]; Disponible sur: https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/can.2021.0058

56.Allan GM, Finley CR, Ton J, Perry D, Ramji J, Crawford K, et al. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. Can Fam Physician. févr 2018;64(2):e78-94.

57.Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME, Freeman M, Low A, Kondo K, et al. The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review. Ann Intern Med. 5 sept 2017;167(5):319-31.

58.Dhadwal G, Kirchhof MG. The Risks and Benefits of Cannabis in the Dermatology Clinic. J Cutan Med Surg. avr 2018;22(2):194-9.

59.MacDonald E, Adams A. The Use of Medical Cannabis with Other Medications: A Review of Safety and Guidelines - An Update [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 [cité 14 mars 2022]. (CADTH Rapid Response Reports). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549545/

60.Černe K. Toxicological properties of Δ9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Arh Hig Rada Toksikol. 1 mars 2020;71(1):1-11.

61.Ng JY, Abrams A, Pathak A, Tahir U, Jomy J. What are the experiences of patients using cannabis for pain? A systematic review of qualitative studies. European Journal of Integrative Medicine. janv 2022;49:102098.

62.Feinstein A, Banwell E, Pavisian B. What to make of cannabis and cognition in MS: In search of clarity amidst the haze. Mult Scler. déc 2015;21(14):1755-60.

Auteures : Louise DELECROIX et Florence VO-VAN

Titre : EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS LORS DE L'UTILISATION MÉDICALE DU CANNABIS MÉDICAL ET SES DÉRIVÉS : UNE MÉTA-REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

Directeur de thèse : Docteur Pauline MUNIER

Lieu et date de soutenance : Toulouse, le 08 Novembre 2022

Introduction : En France, le cannabis attire de plus en plus de consommateurs avec la vente libre de CBD. Longtemps considéré comme une drogue douce, des études sur ses propriétés antalgiques, anti-inflammatoires, anti-oxydantes, anti-émétiques et anti-psychotiques font du cannabis un nouvel enjeu thérapeutique. Toutefois, des études ont montré une efficacité limitée et des effets indésirables.

Objectifs : L'objectif principal de cette recherche était d'étudier les effets indésirables du cannabis médical et ses dérivés. L'objectif secondaire était d'établir une fiche de conseils pour les patients et les professionnels de santé, utilisable en soins premiers.

Matériel et méthode : Une méta-revue systématique a été réalisée en interrogeant trois bases de données : PubMed, Embase et Google Scholar. Les revues systématiques de la littérature, les méta-analyses et les recommandations de bonnes pratiques, publiées en français et anglais, de janvier 2012 à mars 2022 ont été inclues. Elles devaient porter sur des adultes de plus de 18 ans, hors femmes enceintes ou allaitantes et traiter essentiellement du cannabis médical. La sélection, l'évaluation des articles, l'extraction et l'analyse des données ont été réalisées de façon indépendante par deux chercheuses.

Résultats : 1216 articles ont été répertoriés. 17 articles ont été inclus dans l'analyse. Il a été retrouvé que le cannabis médical pouvait avoir des effets indésirables légers à modérés. Il pouvait induire plus fréquemment des effets psychoactifs tels que des vertiges, de la somnolence et des effets digestifs tels que des nausées, des diarrhées et une sècheresse buccale. De rares effets indésirables graves ont été retrouvés.

Discussion : Le cannabis médical n'est pas dénué d'effets indésirables, notamment sur la sphère neurologique et digestive. De plus, les essais cliniques en cours n'ont pas permis de statuer sur une efficacité supérieure du cannabis médical sur les traitements actuels dans certaines pathologies. Cependant, l'action du THC et du CBD sur les récepteurs endocannabinoïdes ouvrent la voie vers de nouvelles implications thérapeutiques comme dans les pathologies inflammatoires et peut être sur le sevrage des opioïdes et du cannabis récréatif.

Conclusion : La balance bénéfice-risque du cannabis médical doit être encore étudiée. Il semble que le cannabis puisse être une alternative dans certaines indications mais d'autres essais cliniques plus puissants et sur de plus longues durées doivent être réalisés. Les interactions médicamenteuses doivent être également étudiées. En tant que médecin généraliste, nous devons rester prudent et informer au mieux nos patients sur les effets indésirables et les interactions possibles du cannabis médical ou du CBD. Pour cela une fiche de conseils utilisable en soins premiers a été élaborée pour nous aider dans notre pratique.

Mots clés : cannabis médical, THC, CBD, effets indésirables, addiction, évaluation, bénéfice-risque, interactions médicamenteuses, soins premiers.

Discipline administrative : MÉDECINE GÉNÉRALE

Faculté de Médecine Rangueil- 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04- France

Authors : Louise DELECROIX et Florence VO-VAN

Title: ADVERSE EFFECTS REPORTED DURING THE MEDICAL USE OF CANNABIS AND ITS DERIVATIVES: A META-SYSTEMATIC REVIEW OF LITTERATURE

Thesis supervisor: Dr Pauline MUNIER

Date and place of thesis: Toulouse, November 8, 2022

Introduction: In France, cannabis is attracting more and more consumers with the over-the-counter sale of CBD. Long considered a soft drug, studies on its analgesic, anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-emetic and anti-psychotic properties make cannabis a new therapeutic issue. However, studies have shown limited or still to be proven efficacy in certain pathologies with adverse effects.

Objectives: The main objective of this research was to study the adverse effects of medical cannabis and its derivatives. The secondary objective was to establish a tip sheet for patients and health care professionals that could be used in primary care.

Material and method: A systematic meta-review was realized, by querying three PubMed, Embase and Google Scholar databases. Systematic reviews of literature, meta-analyses and guidelines published in French and English, between January 2012 and March 2022 were included. They had to concern adults over the age of 18, excluding pregnant or nursing women and centered on medical cannabis. The selection, evaluation of reviews, extraction and analysis of data were carried out independently by two authors**.**

Results: 1216 articles were listed. 17 articles were included in the analysis. It is found that medical cannabis can have mild to moderate adverse effects. It can induce more frequently psychoactive effects such as dizziness, drowsiness and digestive effects such as nausea, diarrhea and dry mouth. Rare serious adverse reactions were found.

Discussion: Medical cannabis is not devoid of adverse effects, especially on the neurological and digestive spheres. In addition, several clinical trials have had failed to demonstrate the superior efficacy of medical cannabis on current treatments in certain pathologies. However, the action of THC and CBD on endocannabinoid receptors opens the way to new therapeutic implications such as in inflammatory pathologies and may be on opioid and recreational cannabis withdrawal.

Conclusion: The risk-benefit balance of medical cannabis needs further studies. It seems that cannabis may be an alternative in some indications, but other more powerful clinical trials and longer durations need to be performed. Drug interactions should also be investigated. As general practitioners, we need to be cautious and best advise our patients about the adverse effects and possible interactions of medical cannabis or CBD. For this purpose, a tip sheet for first aid has been developed to help us in practice.

Key words: medical cannabis, THC, CBD, adverse effects, addiction, evaluation, benefit-risk, drug interactions, primary care.