



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

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



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



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°16

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 10 mars 2023 par

Mme LAUNE Manon

Née le 15 octobre 1998

A Bourgoin Jallieu (38)

Cannabis médical :
description des essais cliniques et évaluation de la qualité des études
sur les dix dernières années

JURY

Président du jury : M Luc ZIMMER, PU-PH

Directrice de thèse : Mme Marine AUFFRET, MCU-PH

Tuteur pédagogique : M Luc ZIMMER, PU-PH

Autres membres du jury : M. Behrouz KASSAI KOUPAI, PU-PH

Mme Louise LEFEBVRE, Docteur en pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

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

SECTEUR SANTÉ

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

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES ISPB

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
- **CHIMIE ANALYTIQUE**
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
- **BIOPHYSIQUE**
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

Thibault MASSIAS (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)
- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)
- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

Maude BEAUDOIN (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Amanda GARRIDO (MCU)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Delphine HOEGY (PHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**
 Madame Elise BELAIDI (PU)
 Madame Kiao Ling LIU (MCU)
 Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
 Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
 Monsieur Michel TOD (PU-PH)
 Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
 Monsieur Roger BESANCON (MCU)
 Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
 Madame Evelyne CHANUT (MCU)
 Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
 Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
 Monsieur David BARTHELEMY(AHU)
- **COMMUNICATION**
 Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
 Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
 Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
 Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
 Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
 Monsieur David GONCALVES (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
 Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
 Madame Sarah HUET (MCU-PH)
 Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
 Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
 Madame Florence MORFIN (PU-PH)
 Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
 Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
 Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
 Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
 Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
 Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
 Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
 Monsieur Philippe LAWTON (PR)
 Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
 Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,



En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signatures de l'étudiant et du Président du jury

Remerciements

A mon président de thèse,

Monsieur Luc ZIMMER,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury et d'avoir pu vous rendre disponible.
Merci pour l'intérêt porté à ce travail et votre collaboration en tant que tuteur pédagogique.
Merci également pour votre pédagogie et tous vos enseignements apportés durant mes années
de pharmacie.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon sincère respect.

A ma directrice de thèse,

Madame Marine AUFFRET,

Merci de m'avoir accompagné et encadré tout au long de l'écriture de cette thèse.
Je te remercie pour tes conseils précieux, ta disponibilité, ta réactivité et ta bienveillance.
Merci pour les enseignements durant mon année de master mais aussi de m'avoir formé à la
pharmacovigilance durant mon stage.
Ce fut un vrai plaisir de travailler avec toi.

A Monsieur Behrouz KASSAI-KOUPAI,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie des membres du jury et d'avoir pu vous
rendre disponible.
Merci également pour tout votre accompagnement lors de mes études, que ce soit lors de mon
stage du CIC ou par votre enseignement au master.
Je suis ravie d'avoir pu travailler et apprendre à vos côtés, ce qui a été très formateur et a
confirmé mon envie de travailler dans la recherche clinique.

A Louise LEFEBVRE,

Je te remercie de l'attention portée à mon sujet de thèse et ta présence en tant que membre du
jury.
Merci de m'avoir autant accompagné, conseillé et rassuré depuis mes premiers pas dans la
recherche clinique.
Former ce binôme avec toi au CIC fut un pur bonheur, j'espère avoir l'honneur et la chance
de retravailler avec toi un jour.

A mes parents,

Merci pour votre soutien sans faille depuis toujours.
Merci pour votre amour, votre confiance et votre soutien.
Si aujourd'hui je me sens épanouie et heureuse dans ma vie, c'est grâce à vous, à votre
éducation et à tout ce que vous avez fait pour moi.
Je vous aime.

A mes frères et sœurs, Hugo et Célia,

Merci pour votre amour, pour tous ces moments de rigolades et même de disputes.
Merci d'avoir été à mes côtés, même de loin, durant toutes mes années d'études.
J'espère que nos chemins resteront étroitement liés.
Je vous aime, mes room valets.

A mes grands-parents,

Merci pour votre simplicité mais aussi la force que vous m'avez transmis.
Vous êtes de vrais seconds parents pour moi.
Merci pour votre soutien et tous ces moments de partage.

A Salomé,

Ma meilleure amie et confidente de toujours.
Quel parcours depuis nos années collèges !
Merci pour toutes ces aventures, du Cap d'Agde à Chamonix.
Tant de souvenirs gravés et j'espère encore plein en perspective.
Merci pour ta forte amitié, dans les hauts comme dans les bas.
Je ne verrai pas ma vie sans toi à mes côtés.

A mes pharmatchoins, Juliette, Cassandre, Aurélie, Agathe, Bérénice et Charlène,

Merci d'avoir fait de ces années d'études, les plus belles de ma vie.
Merci pour tous ces beaux souvenirs, ces voyages, ces soirées et ces fous rires.
Cette amitié est si belle, forte et importante pour moi.
Vous êtes toutes des personnes incroyables et indispensables.
J'espère que l'avenir nous réserve encore de beaux moments ensemble, car je ne le vois pas
sans vous.
Je vous aime.

A mes super nanas, Juliette et Kenza,

Merci pour ce beau trio, depuis le groupe 7 de la P2.

Tellement de souvenirs dans cette team liée par la procédure du BBC.

Kenza, merci pour ce binôme de TP inarrêtable, d'avoir fait les manip et supporter mon caractère. Mais pas merci pour toutes les heures où je t'ai attendu.

Juliette, merci pour tout, une alliée dans ces études. Toujours là dans les hauts comme dans les bas. Merci pour ta franchise et ton honnêteté qui m'ont fait tant avancer.

A ce trio de BB et au dodo Annick.

A mes camarades de Master,

Mylad, Pauline et Yasmin,

Je vous remercie pour l'investissement que vous avez témoigné lors du projet de master.

Enfin, je remercie tous ceux que j'ai pu croiser dans ma vie personnelle ou professionnelle et qui m'ont tant apporté.

Table des matières

Remerciements	10
Liste des figures	15
Liste des tableaux	15
Liste des annexes.....	15
Table des abréviations	16
Introduction générale.....	18
Partie 1 : Cannabis : généralités, caractéristiques, et action sur le système endocannabinoïde ..	19
1 Caractéristiques botaniques et composition chimique du cannabis.....	19
1.1 Le Δ^9 -tetrahydrocannabinol, le THC	22
1.2 Le cannabidiol, le CBD	22
1.3 Les autres phytocannabinoïdes.....	23
2 Le système endocannabinoïde.....	24
2.1 Les cannabinoïdes endogènes.....	25
2.2 Les récepteurs cannabinoïdes	27
2.2.1 Le récepteur CB1.....	27
2.2.2 Le récepteur CB2.....	27
2.3 Fonction des endocannabinoïdes dans la neurotransmission	28
2.4 Effets du cannabis sur le système endocannabinoïde.....	31
2.4.1 Le THC.....	31
2.4.2 Le CBD.....	32
3 Effets physiologiques du système endocannabinoïde et perspectives thérapeutiques du cannabis	33
3.1 L'anxiété.....	33
3.2 Douleurs	34
3.3 Troubles neurologiques	36
3.3.1 Maladie de Parkinson	36
3.3.2 Les épilepsies	37
3.3.3 Spasticité et Sclérose en Plaques	38
3.4 Autres domaines thérapeutiques étudiés	39
Partie 2 : Usage thérapeutique du cannabis : état actuel et place des essais cliniques.....	40
1. Législation, réglementation du cannabis et de son usage médical	40
1.1 Dans le monde	40
1.2 En France.....	42
1.3 Expérimentation du cannabis médical par l'ANSM.....	43
1.3.1 Inclusion et suivi des patients.....	45
1.3.2 Circuit du médicament	47
1.3.3 Actualités et perspectives	47
1.4 Médicaments disponibles hors expérimentation.....	49
2 Importance des essais cliniques et enjeux des essais sur le cannabis.....	50

2.1	Qualité des essais cliniques : une méthode scientifique rigoureuse	51
2.1.1	Biais d'une étude clinique	51
2.1.2	Design d'une étude clinique	53
2.1.3	Réalité statistique du résultat.....	54
2.2	Problématiques et limites des essais cliniques sur le cannabis.....	55
2.2.1	Limites liées au statut réglementaire du cannabis	55
2.2.2	Limites liées au produit	57
2.2.3	Limites méthodologiques des études cliniques	59
Partie 3 : Description et évaluation des essais cliniques sur le cannabis médical.....		61
1	Matériel et méthodes	61
1.1	Objectifs et critères de jugement	61
1.2	Extraction et sélection des études.....	62
1.3	Analyse des données	62
1.4	Outil d'analyse	63
2	Résultats	65
2.1	Evaluation quantitative des études cliniques des 10 dernières années	66
2.1.1	Population cible et indications.....	68
2.1.2	Forme de cannabis utilisée	70
2.2	Description, de l'efficacité et de la tolérance du cannabis médical.....	72
2.2.1	Gestion de la douleur.....	72
2.2.2	Troubles neurologiques	76
2.2.3	Spasticité	77
2.2.4	Troubles psychiatriques.....	78
2.2.5	Autres indications.....	79
2.2.6	Tolérance	80
2.3	Evaluation qualitative des études cliniques des 10 dernières années	81
2.3.1	Design des études	81
2.3.2	Utilisation du RoB 2.....	82
3	Discussion	86
3.1	Discussion des principaux résultats.....	86
3.2	Forces de l'étude	87
3.3	Limites et perspectives	88
4	Conclusion.....	88
CONCLUSIONS GENERALES		89
Bibliographie.....		90
Annexe 1 : Fiche d'aide aux réponses du RoB pour les groupes parallèles.....		96
Annexe 2 : Fiche d'aide au RoB pour le domaine spécifique des groupes en cross over		115

Liste des figures

Figure 1 : Photographies des trichomes de <i>Cannabis sativa</i> (2)	19
Figure 2 : Synthèse de l'acide cannabigérolique (CBGA) (3)	20
Figure 3 : Structure type des phytocannabinoïdes (4)	21
Figure 4 : Structure chimique du THC	22
Figure 5 : Structure chimique du CBD	22
Figure 6 : Résumé de la synthèse du THC et du CBD	23
Figure 7 : Résumé des voies de synthèse des principaux phytocannabinoïdes (7)	24
Figure 8 : Formule chimique du 2-AG	26
Figure 9 : Formule chimique de l'AEA	26
Figure 10 : Voies de transmission des endocannabinoïdes (17)	29
Figure 11 : DSE et DSI induites par le système endocannabinoïde (18)	30
Figure 12 : Carte des pays ayant autorisé l'usage du cannabis médical et/ou récréatif (41)	41
Figure 13 : Schéma d'un design en groupe parallèle (70)	53
Figure 14 : Schéma d'un design en cross-over (70)	53
Figure 15 : Flowchart de la sélection des études	66
Figure 16 : Evolution du nombre d'étude en fonction des années	66
Figure 17 : Graphique de la répartition des différentes phases des études	67
Figure 19 : Graphique présentant la répartition des différentes tranches d'âge des études	68
Figure 20 : Graphique présentant la proportion des différents domaines thérapeutiques de l'étude	69
Figure 21 : Graphique présentant la répartition des indications en 2012 et en 2021	70
Figure 22 : Graphique des différents dosages de cannabis utilisés	71
Figure 23 : Graphique présentant les différentes formes galéniques utilisées	71
Figure 24 : Graphique présentant les différentes voies d'administration	72
Figure 25 : Graphique présentant le pourcentage d'étude en ouvert ou en aveugle	81
Figure 26 : Graphique présentant les différents design des études	81
Figure 27 : Graphique présentant les comparateurs utilisés	82
Figure 28 : Résultats du RoB pour les essais en groupes parallèles	84
Figure 29 : Résultats du RoB pour les essais en groupe cross-over	85

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition des pays promoteurs d'études	67
Tableau 2 : Caractéristiques des résultats des études évaluant le cannabis dans la douleur	74
Tableau 3 : Caractéristiques des résultats des études évaluant le cannabis dans les troubles neurologiques	77
Tableau 4 : Caractéristiques des résultats des études évaluant le cannabis dans la spasticité	78
Tableau 5 : Caractéristiques des résultats des études évaluant le cannabis dans les troubles psychiatriques	79
Tableau 6 : Caractéristiques des résultats des études évaluant le cannabis dans les autres indications	80

Liste des annexes

Annexe 1 : Fiche d'aide aux réponses du RoB pour les groupes parallèles	96
Annexe 2 : Fiche d'aide au RoB pour le domaine spécifique des groupes en cross over	115

Table des abréviations

2-AG	: 2-arachidonoylglycérol
AAC	: Autorisation d'Accès Compassionnel
AAP	: Autorisation d'Accès Précoce
AEA	: N-arachidonoyléthanolamine/anandamide
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATU	: Autorisation Temporaire d'Utilisation
CB1	: Récepteur Cannabinoïde de type 1
CB2	: Récepteur Cannabinoïde de type 2
CBC	: Cannabichromène
CBDA	: Acide cannabidiolique
CBD	: Cannabidiol
CBG	: Cannabigérol
CBGA	: Acide cannabigérolique
CBL	: Cannabicyclol
CBN	: Cannabinol
CEIP-A	: Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmaco-dépendance-Addictovigilance
CHU	: Centre Hospitalo-Universitaire
CIRC	: Centre International de Recherche sur le Cancer
CRPV	: Centres Régionaux de Pharmacovigilance
CSP	: Code de la Santé Publique
CST	: Comité Scientifique Temporaire
DSE	: Depolarization induced Suppression of Excitation
DSI	: Depolarization induced Suppression of Inhibition
D9-THCA	: Acide Δ -9-tétrahydrocannabinolique
ECS	: Système Endocannabinoïde
FAAH	: Amino-hydrolase d'Acide Gras
FDA	: Food and Drug Administration
GPP	: Pyrophosphate de Géranyle
IASP	: International Association for the Study of Pain
ITT	: Intention de Traiter
MAGL	: Monoacyl Glycérol Lipase

NLM : National Library of Medicine
NRS : Numeric Rating Scale / Echelle de Notation Numérique
OAC : Olivétolique Cyclase
OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PP : Per Protocol
PUI : Pharmacies à Usage Intérieur
RoB : Risk of Bias 2 tools
SEP : Sclérose en Plaques
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Système Nerveux Périphérique
TEAE : Treatment Emergent Adverse Event
THC : Tétrahydrocannabinol
TKS : Tétrakétide Synthase
VAS : Echelle Visuelle Analogique
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction générale

Recommandé et utilisé depuis des siècles dans de nombreuses indications médicales, le cannabis à visée médicale s'est progressivement effacé de l'arsenal thérapeutique au début du XX^{ème} siècle. Cependant, les recherches, en particulier l'identification des différents composés du cannabis ainsi que le fonctionnement du système endocannabinoïde, ont permis un regain d'intérêt envers cette option thérapeutique au cours des 30 dernières années. L'assouplissement de la réglementation dans certains pays, la multiplication des recherches fondamentales et la mise en place d'essais cliniques montrent la volonté de mettre à disposition des médicaments de qualité pharmaceutique avec une sécurité d'utilisation pour les patients. De ce fait, l'intérêt clinique et les indications potentielles du cannabis doivent être démontrés de manière rigoureuse dans des essais cliniques correctement conduits.

A l'heure où l'actualité française réanime les débats sur la légalisation du cannabis à usage médical, cette thèse propose une synthèse sur le cannabis et sa réglementation mais aussi une étude sur les essais cliniques des dix dernières années, permettant de montrer quelle place occupe le cannabis dans l'arsenal thérapeutique actuel mais aussi ses perspectives thérapeutiques.

Pour ce faire, après une analyse des caractéristiques botaniques et chimiques du cannabis, une description du système endocannabinoïde et son rôle sera effectuée, dans une première partie. Le cannabis étant à la croisée entre drogue et médicament, une seconde partie sera dédiée à l'état des lieux de la réglementation du cannabis médical dans le monde et l'actualité en France. L'importance des essais cliniques et les limites rencontrées dans le cadre du cannabis médical seront également discutées.

Enfin, afin d'illustrer ces aspects du cannabis médical et les enjeux des essais cliniques, une étude a été réalisée et sera détaillée dans une dernière partie. Portant sur les dix dernières années, une évaluation quantitative mais aussi qualitative des essais portant sur le cannabis médical a été effectuée.

Partie 1 : Cannabis : généralités, caractéristiques, et action sur le système endocannabinoïde

1 Caractéristiques botaniques et composition chimique du cannabis

Cannabis est un genre botanique regroupant des plantes originaires d'Asie qui appartiennent à la famille des Cannabinacées. Ce genre présente une espèce : *Cannabis sativa* et trois sous espèces : *C. sativa*, *C. ruderalis* et *C. indica*. Le classement de ces sous espèces est encore discuté à ce jour, certains les considérant comme de simples variétés. Aucun consensus n'est déterminé, par conséquent, dans cette thèse seule l'espèce *Cannabis sativa* sera considérée. (1)

Le *Cannabis sativa* est une plante annuelle dioïque, c'est à dire qu'à la floraison les pieds mâles sont distincts des pieds femelles. Elle est également riche en **trichomes**, caractéristiques des plantes de la famille des Cannabinacées. Ce sont des appareils sécréteurs de résine aussi appelés protubérances glandulaires épidermiques recouvrant les feuilles, les bractées et les tiges de la plante. Ils renferment les métabolites secondaires de la plante notamment les phytocannabinoïdes et les terpénoïdes. Au niveau botanique, les phytocannabinoïdes jouent un rôle dans la défense et l'interaction avec les herbivores tandis que les terpénoïdes génèrent l'odeur typique de la plante. Ces deux types de molécules servent également de barrière à la perte en eau de la plante. (2)

Le cannabis comporte un grand nombre de composés chimiquement actifs comme des phytocannabinoïdes et les terpénoïdes décrits ci-dessus, mais également des flavonoïdes ou des alcaloïdes. Les cannabinoïdes, appelés ici phytocannabinoïdes, sont les composés les plus actifs et s'accumulent principalement dans la cavité des trichomes des fleurs femelles. (2)



Figure 1 : Photographies des trichomes de *Cannabis sativa* (2)

Actuellement, plus de 500 composés naturels ont été identifiés à partir de *Cannabis sativa*. Parmi ceux-ci, une centaine sont identifiés comme des phytocannabinoïdes. La teneur en phytocannabinoïdes de *Cannabis sativa* est influencée par les conditions environnementales notamment par l'humidité, la température, les rayonnements, les nutriments du sol etc... En effet, un climat ensoleillé, une faible humidité et une pluie rare génèrent une plante plus riche en composants phytocannabinoïdes dits psychoactifs. (2)

Concernant la biosynthèse des différents cannabinoïdes, l'**acide cannabigérolique (CBGA)** est essentiel dans la production d'un grand nombre de phytocannabinoïdes. Celui-ci est biosynthétisé dans les trichomes, en plusieurs étapes. Premièrement, l'acide olivétolique est produit à partir d'hexanoïl-CoA et de malonyl-CoA grâce à deux enzymes : la tétrakétide synthase (TKS) et l'acide olivétolique cyclase (OAC). Dans un deuxième temps, l'acide olivétolique est alkylé avec le pyrophosphate de géranyle (GPP) par une prényltransférase ce qui va produire l'acide cannabigérolique (CBGA). (3)

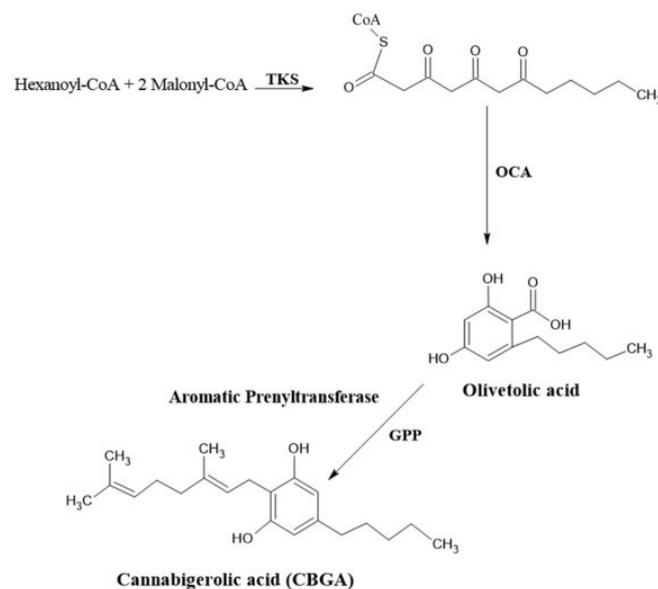


Figure 2 : Synthèse de l'acide cannabigérolique (CBGA) (3)

Le CBGA est le précurseur de nombreux phytocannabinoïdes. En effet, grâce à l'action des enzymes cannabinoïdes synthases, il génère, entre autres, l'acide cannabidiolique (CBDA) précurseur du cannabidiol (CBD) et l'acide Δ -9-tétrahydrocannabinolique (D9-THCA) précurseur du Δ 9-tétrahydrocannabinol (THC), le CBD et le THC étant les deux cannabinoïdes les plus connus du cannabis. (2)

Le CBGA est aussi précurseur d'autres cannabinoïdes du cannabis de part différentes voies de synthèse. Parmi ceux-ci, nous retrouvons les principaux ci-dessous :

- cannabinol (CBN) ;
- cannabichromène (CBC) ;
- cannabicyclol (CBL) ;
- cannabigérol (CBG). (4)

D'un point de vue chimique, nous pouvons différencier les phytocannabinoïdes neutres de ceux acides. Dans la plante, ils sont biosynthétisés et accumulés sous forme acide. Cela signifie qu'ils présentent un groupe carboxyle accroché à un noyau aromatique.

Puis ils sont décarboxylés en leurs formes neutres, sans groupe carboxyle. Le CBD et le THC représentent la forme décarboxylée et neutre de leur précurseurs cannabinoïdes. (2)

Les phytocannabinoïdes présentent une structure lipidique commune qui diffèrent sur l'acide carboxylique, la chaîne latérale alkyle ou le groupe éther méthylique. La chaîne latérale alkyle peut aller d'un à cinq carbones. Les cannabinoïdes les plus abondants cités ci-dessus présentent une chaîne alkyle à cinq carbones appelée chaîne latérale n-pentyle. (4)

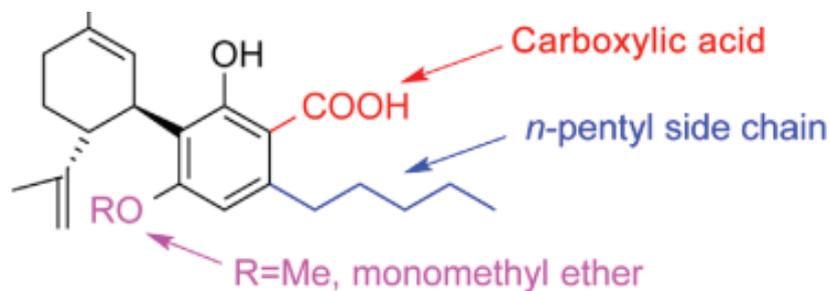


Figure 3 : Structure type des phytocannabinoïdes (4)

1.1 Le Δ^9 -tetrahydrocannabinol, le THC

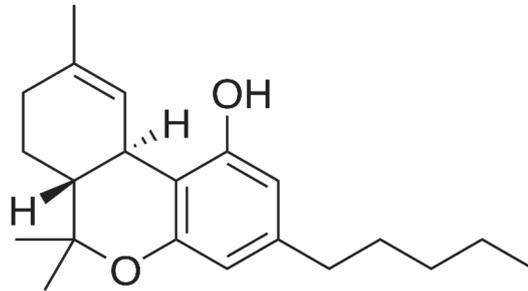


Figure 4 : Structure chimique du THC

Découvert en 1964 par le Professeur Raphael Mechoulam, le Δ^9 -tetrahydrocannabinol appelé plus communément le THC, est le phytocannabinoïde le plus abondant de la plante et le principal composé psychotrope responsable de la sensation d'euphorie ou d'effet planant « high » après la consommation de cannabis. (5)

La formule chimique de la molécule étant $C_{21}H_{30}O_2$, il est synthétisé à partir de l'acide cannabigérolique (CBGA) et de l'acide tétrahydrocannabinolique (THCA). Le CBGA est converti en THCA par une cyclisation grâce à la THCA synthase puis décarboxylé pour former du THC. (3)

Dans la plante fraîche, c'est la forme acide, le THCA qui est majoritairement présente. Celle-ci ne comporte aucune propriété psychotrope. Une chaleur entre 125 et 150 Degrés Celsius est nécessaire pour pouvoir obtenir une décarboxylation et donc la molécule psychotrope : le THC. (6)

La dégradation du THC se fait par oxydation pour obtenir du cannabinol (CBN) qui est une molécule psychoactive avec une activité nettement inférieure à celle du THC. (3)

1.2 Le cannabidiol, le CBD

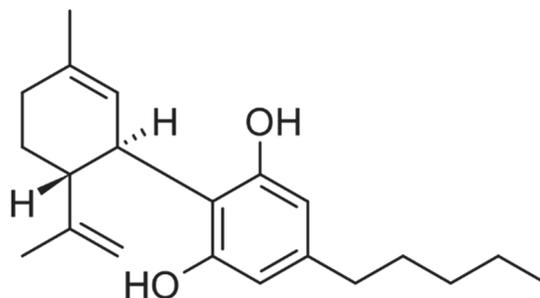


Figure 5 : Structure chimique du CBD

Le cannabidiol (CBD), autre composant important du cannabis, passe la barrière hémato-encéphalique et présente un effet sur le Système Nerveux Central (SNC) notamment le cerveau. Cependant, il ne crée pas de sensation d'euphorie, d'effet planant ou de sensation « high ». (3)

Sa formule chimique est $C_{21}H_{30}O_2$. Il présente une structure proche de celle du THC avec une modification au niveau du cycle tétrahydropyrane. Dans le cas du CBD celui-ci est absent et remplacé par une fonction alcool et éthylène. (6)

Comme le THC, le CBD est synthétisé à partir de de l'acide cannabigérolique (CBGA) mais il fait intervenir une molécule différente : l'acide cannabidiolique (CBDA). Le CBDA est obtenu par cyclisation grâce à une CBDA synthase puis décarboxylé en CBD sous l'effet de la chaleur. De la même manière que pour le THC, dans la plante fraîche, il n'y a pas de CBD, seulement les formes carboxylées donc acides sont présentes. Un apport de chaleur est nécessaire pour obtenir la décarboxylation du CBDA et donc le CBD. (3)

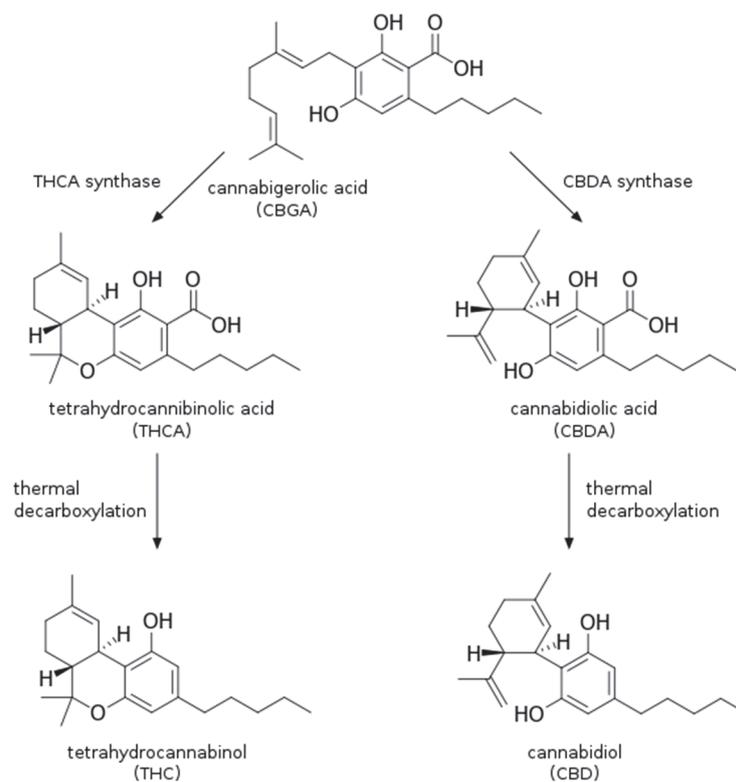


Figure 6 : Résumé de la synthèse du THC et du CBD

1.3 Les autres phytocannabinoïdes

D'autres cannabinoïdes, moins connus que le THC et le CBD sont également synthétisés et présents dans la plante.

Par exemple, le **cannabigérol** (CBG) est un cannabinoïde non psychotrope. Contrairement aux autres cannabinoïdes, il est directement obtenu via une décarboxylation de l'acide cannabigérolique (CBGA) à la suite d'apport de chaleur. Il n'y a pas d'étape intermédiaire faisant intervenir une synthase. (3,7)

Le **cannabichromène** (CBC) est également synthétisé à partir du CBGA grâce à une CBCA synthase, reprenant les mêmes étapes de biosynthèse que le THC ou le CBD. (7)

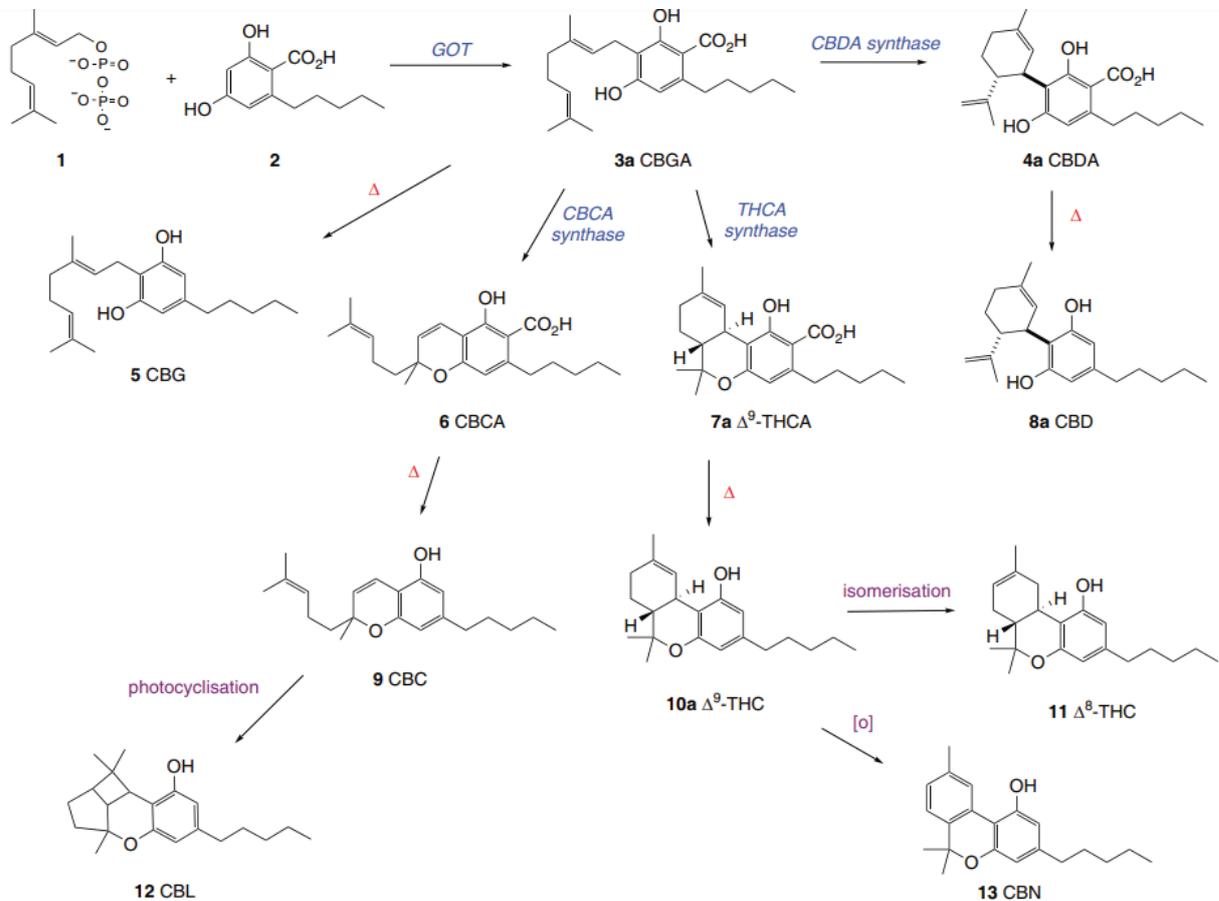


Figure 7 : Résumé des voies de synthèse des principaux phytocannabinoïdes (7)

2 Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde (ECS), découvert à la suite de recherches menées sur le cannabis, est un système physiologique de communication intercellulaire. Il joue un rôle central dans le système nerveux et dans le **maintien de l'homéostasie** de nombreux phénomènes physiologiques.

L'ECS est composé de cannabinoïdes endogènes, appelés les endocannabinoïdes, de récepteurs cannabinoïdes et de protéines qui transportent, synthétisent ou dégradent les endocannabinoïdes. (5)

2.1 Les cannabinoïdes endogènes

Un endocannabinoïde est une molécule endogène capable de se lier à un récepteur endocannabinoïde et d'activer les voies de signalisation auxquelles sont couplées les récepteurs. (8)

Les endocannabinoïdes sont des neurotransmetteurs dérivés de l'acide arachidonique et présentent donc une structure lipidique capable d'activer les récepteurs cannabinoïdes. (9) Le **2-arachidonoylglycérol (2-AG)** et **N-arachidonoyléthanolamine** appelé aussi **anandamide (AEA)** sont les deux endocannabinoïdes les plus abondants. Au total, cinq endocannabinoïdes ont été décrits : trois anandamides, le 2AG et le 2AG éther. (8)

Les endocannabinoïdes ne sont pas des neurotransmetteurs dits « classiques ». En effet, contrairement aux autres neurotransmetteurs, ils ne sont pas stockés dans des vésicules pré synaptiques mais libérés « à la demande » par l'hydrolyse de leur précurseurs lipidiques membranaires. (10)

Leur libération s'effectue grâce à des enzymes qui sont activées par un signal spécifique (par exemple l'activation de la protéine G ou l'élévation du calcium intracellulaire). Cette « fabrication à la demande » des endocannabinoïdes signifie qu'ils sont libérés de manière très précise dans le temps et l'espace. Cela contraste fortement avec l'administration de ligands cannabinoïdes exogènes, où l'engagement des récepteurs sera indifférencié et durable : on peut parler de minutes ou plus pour les cannabinoïdes exogènes alors que dans le cas d'endocannabinoïdes, il s'agit de secondes ou moins. De ce fait, il n'est pas surprenant que les effets des cannabinoïdes administrés dans un but médical ou récréatif puissent différer des effets des endocannabinoïdes libérés de manière physiologique. (5)

Malgré leur structure similaire, le 2-AG et l'AEA ne sont pas synthétisés et dégradés de la même manière ce qui leur confère différents rôles physiologiques.

La production du 2-AG, s'effectue en deux étapes. Premièrement une phospholipase C va transformer les phospholipides membranaires en un composé intermédiaire puis une diacylglycérol lipase (DAGL) va hydrolyser ce composé en 2-AG. La structure du 2-AG correspond à un ester de l'acide arachidonique. (8)

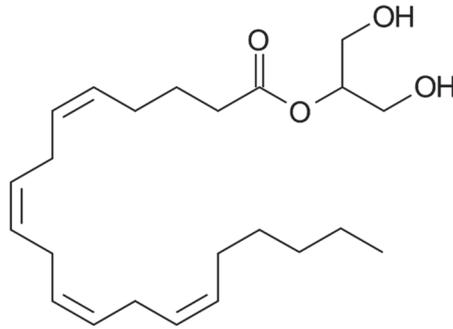


Figure 8 : Formule chimique du 2-AG

L'AEA, quant à lui est directement obtenu par l'hydrolyse de la N-arachidonoyl phosphatidyl éthanolamine (NAPE) par une NAPE-PLD.

La structure de l'anandamide correspond à celle d'un acide arachidonique associé à un éthanolamine par une liaison amide. (6)

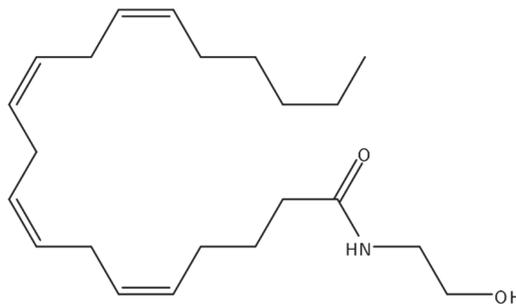


Figure 9 : Formule chimique de l'AEA

Les endocannabinoïdes sont souvent dégradés par l'hydrolyse du groupe arachidonique du glycérol (2-AG) ou de l'éthanolamine (AEA).

L'hydrolyse du 2-AG est principalement effectuée par la Monoacyl Glycérol Lipase (MAGL) tandis que l'Amino Hydrolase d'Acide Gras (FAAH) met fin à l'action de l'AEA. La dégradation des endocannabinoïdes peut être une transition vers un nouveau type de signalisation : en effet, l'acide arachidonique libéré par l'hydrolyse de l'AEA ou de l'2-AG peut servir de substrat aux cyclooxygénases pouvant ainsi produire des prostaglandines. (5)

2.2 Les récepteurs cannabinoïdes

Les récepteurs cannabinoïdes font partie de la famille des récepteurs couplés à la protéine G, en particulier la sous unité Gi/Go. Les récepteurs les plus connus de ce système sont les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) et de type 2 (CB2). Le récepteur CB2 présente 44% d'homologie avec le CB1 en prenant en compte les acides aminés. (8)

2.2.1 Le récepteur CB1

Les récepteurs CB1, découverts en 1990 sont largement répandus dans l'organisme.

Premièrement, ils sont majoritairement présents dans **les Systèmes Nerveux Centraux (SNC) et Périphérique (SNP)**. Situés dans les cellules gliales et dans les neurones, ils sont exprimés dans plusieurs zones du cerveau particulièrement les noyaux de la base, l'amygdale, le cortex, l'hippocampe ou le cervelet. Il s'agit des zones du cerveau où le récepteur CB1 est le plus fortement exprimé. Ces récepteurs sont également localisés dans les zones de modulation de la douleur notamment la substance grise périaqueducale, le thalamus, la corne dorsale de la moelle épinière ou les nocicepteurs périphériques. (8, 11-12)

Dans les neurones du SNC, le récepteur CB1 est abondant au niveau des interneurones GABAergiques mais aussi sur un large éventail d'autres neurones, notamment glutamatergiques. Ils sont particulièrement présents sur les terminaisons synaptiques de ces neurones. Ces récepteurs peuvent également s'hétérodimériser avec d'autres récepteurs couplés à la protéine G, notamment les récepteurs D2 de la dopamine. (5)

Le récepteur CB1 est un des récepteurs à protéine G le plus abondant du cerveau et sa distribution est corrélée aux effets comportementaux des cannabinoïdes sur la mémoire, la perception sensorielle et le contrôle des mouvements. (13)

D'autre part, les récepteurs CB1 sont présents dans de nombreux organes et tissus comme les glandes surrénales, les poumons, le cœur, l'appareil digestif, urinaire ou reproducteur.

2.2.2 Le récepteur CB2

Contrairement au récepteur CB1 largement répandu dans l'organisme, le récepteur CB2, découvert en 1993, est principalement exprimé sur **les cellules du système immunitaire**. Parmi les cellules sanguines, ce sont les lymphocytes B qui présentent la concentration la plus élevée

de récepteurs CB2 suivi par les monocytes. Il est également exprimé au niveau de la rate ou du thymus. (13)

Le récepteur CB2 est situé, secondairement, dans le SNC au sein des cellules gliales, des astrocytes mais également au niveau des racines dorsales des ganglions. Certains tissus périphériques tels que le système cardiovasculaire, gastro-intestinal ou le tissu osseux présentent également des récepteurs CB2. Les récepteurs CB2 sont donc impliqués dans les phénomènes de l'inflammation, de la douleur et des réponses immunitaires. (6)

Concernant les ligands cannabinoïdes endogènes décrits plus haut et leurs interactions avec les récepteurs cannabinoïdes : le 2-AG est un **agoniste des récepteurs CB1 et CB2** tandis que l'AEA est un **agoniste partiel du récepteur CB1**. (12)

2.3 Fonction des endocannabinoïdes dans la neurotransmission

Les endocannabinoïdes agissent sur les cellules via trois voies de signalisation.

La première voie passe par la **modulation de l'adénylate cyclase**. En effet, l'activation du récepteur CB1 entraîne la dissociation de la protéine G_i ce qui conduit à l'inhibition de l'adénylate cyclase et donc à la réduction du taux d'Adénosine Monophosphate cyclique (AMPC) intracellulaire. Cette diminution d'AMPC va réduire l'activité de la protéine kinase A (PKA) qui est une protéine AMPC dépendante. La PKA joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme et du stockage des triglycérides. (14) Elle est également responsable de la phosphorylation des canaux potassiques de type A, on va donc retrouver une diminution de la sensibilité au potentiel d'action. Ceci a pour effet de réduire la durée du potentiel d'action et de limiter la transmission synaptique. (6, 13, -16)

La deuxième voie cellulaire utilisée par les endocannabinoïdes est celle des **canaux ioniques**. Les endocannabinoïdes sont capables d'intervenir à « contre-courant » de la transmission synaptique, ce qui est appelé un mécanisme rétrograde. Il s'agit d'un mode de régulation de la pré-synapse par l'activité post-synaptique. Comme vu précédemment, les récepteurs CB1 sont présents au niveau des synapses glutamatergiques et GABAergiques. Lors d'une dépolarisation pré-synaptique, l'augmentation du calcium intra cellulaire va permettre la libération des neurotransmetteurs (en l'occurrence le glutamate ou l'acide γ -aminobutyrique, GABA) qui vont

alors se fixer sur leur récepteurs post-synaptiques. La fixation de ces neurotransmetteurs va alors permettre une dépolarisation post-synaptique par une augmentation de calcium intracellulaire qui va entrainer la synthèse des endocannabinoïdes. Une fois libérés dans la fente synaptique, les endocannabinoïdes vont se fixer au récepteur CB1 pré-synaptique. La dissociation de la protéine Go couplée à ce récepteur va alors inhiber les canaux calciques. (8, 12)

Au niveau pré-synaptique, cette modification de la perméabilité des canaux va bloquer la libération des neurotransmetteurs. On appelle ce phénomène la plasticité synaptique : les endocannabinoïdes sont capables de moduler la régulation d'une synapse.

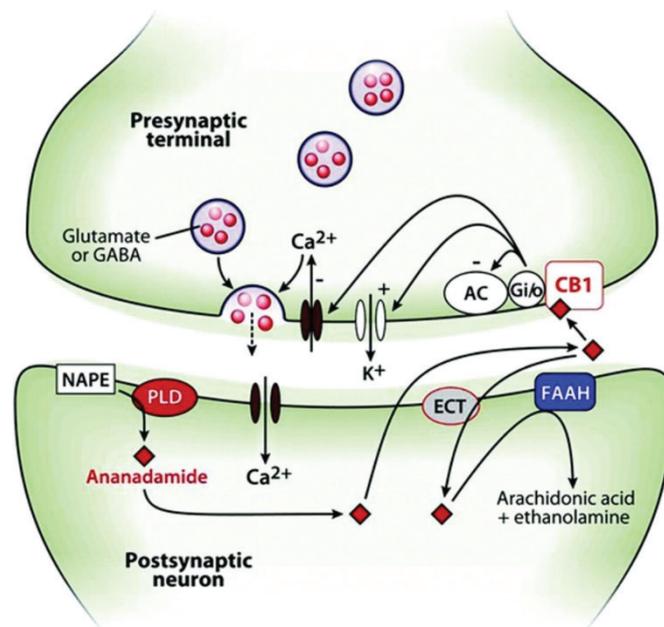


Figure 10 : Voies de transmission des endocannabinoïdes (17)

Pour rappel, le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central tandis que le glutamate est le neurotransmetteur excitateur dominant de ce même système. De ce fait, les endocannabinoïdes vont soit inhiber une inhibition s'il s'agit d'une synapse GABAergique soit inhiber une excitation s'il s'agit d'une synapse glutamatergique.

Ces phénomènes sont appelés la **DSI (depolarization induced suppression of inhibition)** dans le cas du GABA ou **DSE (depolarization induced suppression of excitation)** s'il s'agit du glutamate. Ces processus agissent pendant une dizaine de seconde. (5)

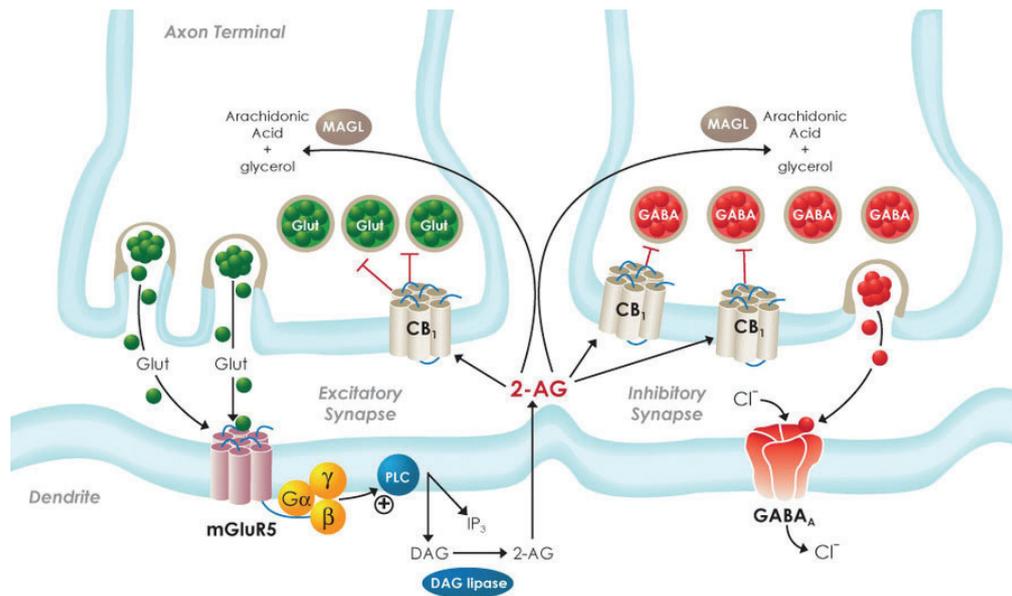


Figure 11 : DSE et DSI induites par le système endocannabinoïde (18)

Enfin, la dernière voie de signalisation utilisée par les endocannabinoïdes n'est pas encore précisément décrite : il s'agit de l'activation des **MAP kinase** (Mitogen-Activated Protein kinase). Cette activation va entraîner une cascade de signalisation aboutissant à l'activation de facteurs de transcription tels que Krox-24. Lors d'un stress cellulaire, d'autres MAP kinases sont activées par cette cascade de signalisation des endocannabinoïdes comme la p38 MAPK qui a des effets neuroprotecteurs ou la c-jun-N-terminal kinase (JNK) qui conduit à une apoptose cellulaire. (8)

Les récepteurs CB1 et CB2 présentent des voies de signalisation communes, comme l'inhibition de l'adénylate cyclase ou l'activation des MAP kinases. Cependant, le récepteur CB2 n'agit pas sur les canaux ioniques. Cela peut s'expliquer par l'affinité dix fois supérieure du récepteur CB1 pour la protéine Go par rapport au récepteur CB2 mais aussi par le simple fait que ce dernier est peu présent au niveau des ces neurones et ces synapses. (8)

2.4 Effets du cannabis sur le système endocannabinoïde

Les principaux composants du cannabis, le THC et le CBD vont interagir avec le système endocannabinoïde principalement via les récepteurs cannabinoïdes et ainsi produire différents effets.

2.4.1 Le THC

D'un point de vue pharmacologique, le THC est un **agoniste partiel** des deux récepteurs cannabinoïdes : CB1 et CB2. (2)

Le THC est très lipophile avec un coefficient de partage huile/eau en faveur de la phase huileuse et un $\log P = 8$. Cela signifie que la molécule est plus soluble dans une phase huileuse (comme le tissu cérébral) que dans l'eau ou phase aqueuse (comme le plasma sanguin). Ainsi, le THC franchit facilement la barrière hémato-encéphalique et se diffuse entre les neurones et les cellules gliales pouvant atteindre et stimuler les récepteurs CB1 du SNC. Il persiste longtemps et à une forte concentration dans le cerveau. En effet au niveau du cerveau, il n'existe aucune enzyme de dégradation ou système de recapture pouvant inactiver le THC. Il quitte donc l'espace intercellulaire par diffusion pour s'accumuler dans les éléments lipidiques des cellules. Puis, il repart dans le sang et au niveau du foie où il va être transformé en un dérivé hydrophile, pouvant être éliminé par l'urine. (9)

Les effets psychotropes du cannabis sont la conséquence de l'action du THC sur les récepteurs CB1. Sa présence dans l'hippocampe explique les effets du cannabis sur la mémoire à court terme et sur les fonctions cognitives alors que sa localisation dans le cervelet explique les effets psychomoteurs. Ces effets, médiés par le récepteur CB1, sont causés par la perturbation de la neurotransmission GABAergique ou glutamatergique et de la libération de dopamine. (12)

Effectivement, la perturbation de la neurotransmission GABA ou glutamatergique, dans le cas des endocannabinoïdes, est aigüe, transitoire et autolimitée. (2) Cependant, le THC s'impose simultanément sur tous les récepteurs de manière **durable et intense** contrairement aux endocannabinoïdes. Il ne va donc pas mimer les effets des endocannabinoïdes mais perturber l'homéostasie et la régulation fine du système. (9)

2.4.2 Le CBD

Concernant le CBD, les mécanismes d'action n'ont pas encore tous été entièrement élucidés. Bien que chimiquement proche du THC, le CBD n'a pas les mêmes actions sur les récepteurs CB1 et CB2 que celles décrites pour le THC. (9)

Le CBD étant, comme le THC, lipophile, peut facilement passer la barrière hémato-encéphalique et atteindre le SNC. Cependant, comme vu précédemment, le récepteur CB1, largement présent dans le SNC, est à l'origine des effets psychotropes du cannabis. Or, le CBD possède une très faible affinité pour le récepteur CB1 expliquant pourquoi ce composé n'est pas à l'origine de sensation d'euphorie ou d'effet planant comme le THC.

Selon certaines hypothèses, le CBD présenterait une activité de **modulation allostérique négative** du site orthostérique des récepteurs CB1. (9)

Classiquement, les modulateurs allostériques peuvent affecter la cinétique de la liaison du ligand, l'efficacité de l'activation du récepteur, ou les deux. Une caractéristique importante des modulateurs allostériques est la manière dont ils affectent la signalisation d'un agoniste spécifique. Par exemple, un modulateur allostérique peut modifier la signalisation du THC, mais pas celle des cannabinoïdes endogènes. (5)

Le CBD pourrait, via cette modulation allostérique négative, atténuer l'activation des récepteurs CB1 par le THC et les endocannabinoïdes. Dans certaines études, on retrouve que la co-administration de CBD et de THC peut produire des effets psychotropes moins extrêmes que lors d'une administration de THC seule. Cela pourrait être expliqué par cette modulation allostérique négative du CBD. (5)

D'autres hypothèses suggèrent que le CBD serait un agoniste inverse ou également un modulateur allostérique du récepteur CB2. Les mécanismes pharmacologiques précis du CBD sur les récepteurs cannabinoïdes restent largement méconnus. (19)

Cependant, de nombreuses études montrent que le CBD peut agir sur le système endocannabinoïde via d'autres voies de signalisation. Par exemple, il peut stimuler ou inhiber l'activité de la Fatty Acide Amide Hydrolase (FAAH) responsable de la dégradation de l'anandamide. Il peut aussi activer les récepteurs vanilloïdes, les TRPV1, les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A ou antagoniser les récepteurs adrénergiques alpha-1 et les récepteurs μ -opioïdes. (20)

3 Effets physiologiques du système endocannabinoïde et perspectives thérapeutiques du cannabis

Comme nous venons de le voir, le système endocannabinoïde et ses composants sont largement distribués dans l'organisme. Ces dernières années, les recherches génétiques et pharmacologiques sur ce système ont suscité un intérêt considérable dans la recherche, en médecine ainsi que dans le développement de médicaments. Ses rôles physiologiques importants offrent des possibilités pour le développement de nouvelles thérapeutiques cannabiniergiques, cannabimimétiques ou à base de cannabinoïdes. (21)

Les endocannabinoïdes sont impliqués dans plusieurs phénomènes physiologiques. Par leur localisation dans le cortex et l'hippocampe, ils interviennent notamment dans la régulation des fonctions cognitives et émotionnelles. De plus, leur présence au niveau du cervelet et des ganglions de la base permet une action au niveau du contrôle, de la modulation des mouvements et de la posture.

De plus, les récepteurs CB1 et CB2 en raison de leur présence au niveau périphérique, spinal et central peuvent intervenir dans la gestion de la douleur. En effet, l'anti-nociception et la réduction de la locomotion spontanée sont les effets endocannabinoïdes principalement observés chez le rongeur. (15)

L'importance des récepteurs CB2 au niveau des cellules immunitaires est également une piste prometteuse dans l'inflammation et la douleur chronique. (22)

Afin de comprendre le fonctionnement et le potentiel rôle thérapeutique du cannabis médical, dans cette partie, il sera détaillé de manière plus précise le rôle du système endocannabinoïde au niveau de différentes aires thérapeutiques présentant le plus de données dans la littérature.

3.1 L'anxiété

Les troubles anxieux sont les altérations mentales fréquentes. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il s'agit d'un « sentiment d'un danger imminent indéterminé s'accompagnant d'un état de malaise, d'agitation, de désarroi, voire d'anéantissement ». L'anxiété peut se présenter de différentes manières : stress post traumatique, trouble généralisé de l'anxiété, trouble obsessionnel compulsif, etc... (21)

Dans la population générale, une des principales raisons de la consommation à visée médicale du cannabis est le soulagement de l'anxiété. Cependant, des réponses anxiogènes sont fréquemment rapportées après la consommation de cannabis. En effet, des doses élevées ou des traitements à long terme avec du THC induisent l'anxiété chez les humains et les rongeurs. En revanche, l'administration aiguë de CBD ou de faibles doses de THC pourrait soulager les comportements liés à l'anxiété. (23)

Comme vu précédemment, les neurones glutamatergiques et GABAergiques exprimant le récepteur CB1 sont largement distribués dans le cerveau et particulièrement au niveau des zones clés impliquées dans l'anxiété, comme l'amygdale ou l'hippocampe.

Cependant, le rôle contradictoire des récepteurs CB1 variant en fonction des cannabinoïdes et de leur concentration n'est pas totalement clair. Une des hypothèses est que la stimulation des récepteurs CB1 pré-synaptiques des neurones glutamatergiques inhiberait la libération de glutamate induisant ainsi un effet anxiolytique. En revanche, l'activation de ce même récepteur au niveau des neurones GABAergiques, inhibant la libération de GABA, pourrait engendrer un comportement anxieux. Ainsi, le tonus cannabinoïde de cette population neuronale pourrait avoir des effets anxiolytiques ou anxiogènes selon l'état basal des individus. (23)

Les mécanismes pharmacologiques impliqués dans le processus anxiolytique des cannabinoïdes sembleraient aussi impliquer d'autres systèmes que celui médié par les récepteurs CB1. En effet, le CBD modulerait également l'anxiété via son action sur la neurotransmission sérotoninergique et l'activation des récepteurs 5HT1A dans les zones du cerveau liées à la défense. L'activation de ce récepteur par le CBD serait impliquée dans la régulation de la peur et la prévention du stress chronique. (21)

De plus, le CBD pourrait également agir sur l'anxiété en agissant sur le métabolisme de l'anandamide via son action sur la FAAH au niveau de l'hippocampe, endocannabinoïde présentant des effets anxiolytiques. (24)

3.2 Douleurs

D'après l'International Association for the Study of Pain (IASP), la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle. (25)

Physiologiquement, trois zones sont impliquées dans le processus de la douleur : la **zone supra spinale** qui correspond au système nerveux central (thalamus, amygdale et substance grise périaqueducule), la **zone spinale** au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière et la **zone périphérique**. (26)

La signalisation nociceptive commence par la transduction d'un stimulus nocif périphérique (thermique, mécanique ou chimique) en activité neuronale. Les potentiels d'action qui en résultent se déplacent vers des corps cellulaires situés dans les ganglions de la racine dorsale, puis vers une synapse dans la corne dorsale de la moelle épinière. À cet endroit, la transmission neuronale s'effectue par la libération de substances telles que le glutamate ou la substance P puis l'information est transmise au système nerveux central par des voies ascendantes spino-thalamiques. (27)

Les composants du système endocannabinoïde sont exprimés de manière ubiquitaire dans les voies de signalisation de la douleur décrite ci-contre : en périphérie, dans la corne dorsale de la moelle épinière et dans les régions du cerveau associées à la douleur. (27)

De ce fait, physiologiquement, les cannabinoïdes peuvent agir sur la modulation de la douleur part ces trois niveaux :

- au niveau périphérique, les deux types de récepteurs sont impliqués dans l'action antalgique des cannabinoïdes. La stimulation des récepteurs CB2 localisés sur les mastocytes et les kératinocytes permettrait de diminuer l'inflammation et la libération d'agents pro-inflammatoires. Le mécanisme d'action concernant cette modulation de la douleur par la voie périphérique reste encore imprécis. Il ouvre cependant un axe de gestion de la douleur par les cannabinoïdes de manière périphérique permettant d'éviter les effets indésirables centraux (28) ;
- au niveau spinal, les récepteurs CB1 sont nombreux notamment au niveau des fibres nociceptives. La stimulation de ces récepteurs permettrait la diminution de neuropeptides impliqués dans la transmission de la douleur comme la substance P (27-28) ;
- enfin, au niveau central, l'effet antinociceptif des cannabinoïdes semble être dû à la modulation du système inhibiteur descendant. Une libération de cannabinoïdes endogènes semble participer à l'activation du système inhibiteur. Le mécanisme n'est

pas encore clair mais il est retenu que les cannabinoïdes vont diminuer la libération de GABA qui lèverait l'inhibition de la voie inhibitrice. (29)

Les cannabinoïdes peuvent également agir sur la modulation de la douleur via d'autres mécanismes. Par exemple, la stimulation des récepteurs CB1 et CB2 va activer la calcineurine ce qui empêche la phosphorylation du récepteur TRPV1. Or, la stimulation de récepteur, présent sur les fibres nerveuses, va activer ces fibres et augmenter le signal algogène. Ainsi en inhibant sa phosphorylation, ce récepteur ne peut plus fonctionner correctement et il y a une diminution du signal algogène. (26)

De part cette action conséquente du système endocannabinoïde dans la gestion de la douleur, les cannabinoïdes pourraient se placer comme une voie thérapeutique intéressante.

3.3 Troubles neurologiques

Des études montrent que le système endocannabinoïde est altéré dans des modèles expérimentaux de divers troubles neurologiques et dans les échantillons de plasma et de cerveau post mortem de patients. Des études sur modèles animaux suggèrent que, dans certains troubles neurologiques, les endocannabinoïdes ne seraient plus étroitement régulés. Ils n'agiraient plus comme des médiateurs pro-homéostatiques mais seraient dérégulés contribuant à la maladie de différentes manières. (30)

3.3.1 Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie motrice très répandue qui se caractérise par la dégradation progressive des neurones dopaminergiques dans le Système Nerveux Central (SNC) engendrant un déficit de ces neurones dans le circuit des ganglions de la base. La maladie de Parkinson se traduit par une triade parkinsonienne caractérisée par une hypertonie entraînant une rigidité, des tremblements au repos et une akinésie.(31)

Bien que situés en grande quantité au niveau des ganglions de la base, les récepteurs CB1 sont peu présents au niveau des neurones dopaminergiques. Plusieurs hypothèses sont en cours d'évaluation. Des études sur modèles animaux montrent une dysrégulation du récepteur CB1 avec une hypoactivité et une diminution de son expression. Une autre piste du rôle du système

endocannabinoïde dans la maladie de Parkinson est qu'il agirait sur les neurones dopaminergiques via les transmissions GABAergiques. (30-31)

Les études sur le récepteur CB2 pourrait montrer des résultats prometteurs sur le penchant inflammatoire de la maladie. Des techniques d'imagerie chez les animaux ou les patients atteints de Parkinson retrouveraient une régulation positive du récepteurs CB2. En effet, celui-ci est situé sur les cellules microgliales et la recherche pré clinique suggère que ces récepteurs joueraient un rôle majeur dans la limitation des réponses inflammatoires. L'activation pharmacologique des récepteurs CB2 microgliaux chez la souris a entraîné une réduction de la libération de cytokines pro-inflammatoires et une augmentation de cytokines anti inflammatoires. (29-31)

3.3.2 Les épilepsies

L'épilepsie est une pathologie neurologique fréquente, touchant plus de 50 millions de personnes dans le monde. Cette maladie chronique est caractérisée par des crises récurrentes définies comme de brefs épisodes de mouvements involontaires qui peut concerner une partie du corps (crises focales) ou le corps entier (crises généralisées). Ces crises sont le résultat de décharges électriques excessives, en particulier dans les neurones, c'est-à-dire d'une hyperexcitabilité neuronale. Elle peut survenir à la suite d'une agression neurologique, d'un déficit ou d'une anomalie cérébrale mais seulement 20 à 30% des épilepsies ont une cause connue. (33)

Des études récentes ont montré un lien entre épilepsie et neuro-inflammation. Celle-ci varie en fonction des patients et du type d'épilepsie mais est associée à l'incidence et la gravité des crises épileptiques. La neuro-inflammation est une réponse physiologique à une blessure qui est principalement médiée par les cellules gliales du cerveau. Les microglies sont un type de cellules gliales servant de cellules immunitaires du SNC et ayant pour fonction principale de protéger la population neuronale. Si la neuro-inflammation est un mécanisme de défense normal, une réaction excessive et une incapacité à réguler efficacement la réponse sont des mécanismes présents dans les cerveaux épileptiques. (33)

L'altération de la signalisation endocannabinoïde pourrait jouer un rôle crucial dans l'épilepsie. En effet, l'expression des récepteurs CB1 serait régulée à la baisse dans l'hippocampe et les

niveaux d'AEA sont diminués dans le liquide céphalo-rachidien des patients épileptiques. De plus, comme nous l'avons vu, les récepteurs endocannabinoïdes, notamment le récepteur CB2, sont présents sur les cellules gliales, pouvant, par ce biais jouer un rôle dans la neuro-inflammation.

Il a été démontré que le CBD agit sur de nombreuses parties du SNC dans des modèles animaux d'épilepsie mais également chez l'Homme, suggérant des effets anticonvulsifs et neuroprotecteurs. Une des voies par laquelle le CBD exercerait un effet bénéfique est qu'il permet une augmentation des niveaux sériques d'AEA. Plus précisément, le CBD a démontré son efficacité en tant que traitement complémentaire dans la gestion clinique du syndrome de Lennox-Gastaut et du syndrome de Dravet en réduisant la fréquence des crises d'épilepsie. (21, 24, 32)

3.3.3 Spasticité et Sclérose en Plaques

La Sclérose en Plaques (SEP) est une maladie neurodégénérative chronique et progressive qui touche environ 2,3 millions de personnes dans le monde. Il s'agit d'un des troubles neurologiques le plus fréquent chez le jeune adulte. La SEP est une maladie auto-immune dans laquelle l'inflammation conduit à la démyélinisation des axones dans le Système Nerveux Central. La démyélinisation est causée par l'auto-activation des lymphocytes T CD4+ killers et des cellules microgliales qui vont synthétiser des cytokines pro-inflammatoires. (34)

Bien que l'étiologie de la SEP soit encore inconnue, il est presque unanimement admis que des composantes génétiques et environnementales jouent un rôle central dans le développement de la maladie. La SEP se caractérise par une série de poussées aiguës épisodiques et de phase de rémission. Elle conduit graduellement à une neurodégénérescence progressive et à une détérioration des fonctions neurologiques. (34)

La spasticité est un symptôme fréquent de la SEP qui se définit par des contractions musculaires involontaires et se traduit par une raideur.

Les phytocannabinoïdes ont été étudiés dans la gestion de la spasticité. Cependant, le mécanisme d'action du système endocannabinoïde dans la spasticité n'est pas totalement élucidé. Des études chez la souris démontrent une activation du système endocannabinoïde lors d'épisodes de spasticité qui aurait pour objectif de diminuer ce symptôme. L'hypothèse retenue

est que l'activation du récepteur CB1 va diminuer les transmissions glutamatergiques. Le récepteur CB2 jouerait également un rôle dans la régulation de la spasticité par son action anti inflammatoire qui participerait à l'effet antispastique. (21, 33)

3.4 Autres domaines thérapeutiques étudiés

Les recherches actuelles évaluent également le système endocannabinoïde et les cannabinoïdes dans des pathologies diverses comme l'obésité, le sommeil, la gestion des nausées et vomissement après chimiothérapie, la maladie d'Alzheimer, le VIH et l'anorexie, trouble du spectre de l'autisme etc... Il y a un intérêt croissant pour ce système endocannabinoïde et ces potentielles indications thérapeutiques qui s'élargissent continuellement.

Il ne faut cependant pas oublier que le cannabis présente une marge thérapeutique étroite avec des effets indésirables physiques tels que des vertiges, une tachycardie ou une bouche sèche mais également neurologiques comme l'euphorie, la sédation ou une modification des perceptions.

Le cannabis, avant d'être vu comme un médicament, est considéré comme une drogue. C'est pourquoi les réglementations et législations concernant le cannabis à usage récréatif mais aussi médical sont variées et différentes en fonction des pays.

De ce fait, afin de mettre à disposition des médicaments à base de CBD et/ou THC de manière sécurisée et contrôlée, des essais cliniques rigoureusement effectués sont nécessaires.

Cette réglementation complexe ainsi que la place et l'importance des essais cliniques dans l'usage du cannabis médical vont être abordés dans la deuxième partie de cette thèse.

Partie 2 : Usage thérapeutique du cannabis : état actuel et place des essais cliniques

1. Législation, réglementation du cannabis et de son usage médical

1.1 Dans le monde

La consommation de cannabis, autorisée dans certains pays, tolérée ou interdite dans d'autres, est encadrée par des lois spécifiques et variées en fonction des pays de l'Europe mais également des autres pays transatlantiques. (35)

Historiquement, tout commence en 1961 avec la signature de la convention unique sur les stupéfiants des Nations Unies qui catégorise le cannabis comme drogue illégale. Elle est signée par 149 états dont la France et a pour but de lutter contre la consommation de drogues et le trafic de stupéfiants par le biais d'une intervention internationale coordonnée. (36)

Depuis, les réglementations et législations autour du monde ont évolué de manière irrégulière et inégale en fonction des pays, voire des états aux Etats Unis. L'Uruguay est le premier pays à légaliser totalement le cannabis à usage récréatif et médical en 2013 permettant un contrôle de du trafic et de la production efficace.

En 2020, les 53 états membres de la Commission des stupéfiants des Nations Unies ont retiré le cannabis du Tableau IV de la convention unique des stupéfiants de 1961. Sur cette liste figure également les opioïdes mortels et addictifs, comme l'héroïne, décourageant les recherches sur l'utilisation médicale du cannabis. Ainsi, la Commission ouvre la voie de la reconnaissance du potentiel thérapeutique de cette drogue bien que son utilisation à des fins récréatives reste illégale. (37)

Concernant **l'usage médical du cannabis**, le Canada est, en 2001, le premier pays à l'autoriser. Les patients canadiens atteints de maladies lourdes ou incurables comme le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ou le cancer peuvent recevoir des permis pour fumer du cannabis. En 2018, le Canada est également le premier pays du G7 à légaliser le cannabis à usage récréatif. (38)

Ainsi, il est possible, à partir de 18 ans d'acheter et de posséder jusqu'à 30 grammes de cannabis séché, et de cultiver à partir de semences autorisées, jusqu'à quatre plants par ménage pour usage personnel. Un permis de l'Etat est cependant nécessaire pour les entreprises souhaitant

cultiver le cannabis. Cette loi sur le cannabis a pour but le contrôle de la production, la distribution, la vente et la possession de cannabis sur le territoire canadien. (39)

En Europe, ce sont les Pays Bas qui autorisent en premier le cannabis médical, en 2003. Les patients atteints de maladies graves peuvent acheter du cannabis dans les pharmacies avec une ordonnance médicale.

Trois ans plus tard, en 2006, l'Israël autorise le cannabis médical pour les patients atteints de cancers, d'épilepsies ou de maladies dégénératives. (38)

Aujourd'hui le cannabis à usage médical est autorisé dans une trentaine de pays dont une vingtaine de l'Union Européenne. Toutefois, il n'y a pas de consensus au niveau européen. Les règles d'autorisation sont variables d'un pays à l'autre que ce soit dans les indications médicales, les formes galéniques ou pour l'autorisation de cultiver des plants de cannabis à des fins thérapeutiques ou non. Il est alors important de distinguer les pays qui autorisent l'usage voire la culture de cannabis naturel pour des personnes nécessitant un traitement (c'est le cas des Etats-Unis et de la Nouvelle-Zélande), des pays autorisant la mise sur le marché de médicaments contenant du cannabis. (40)

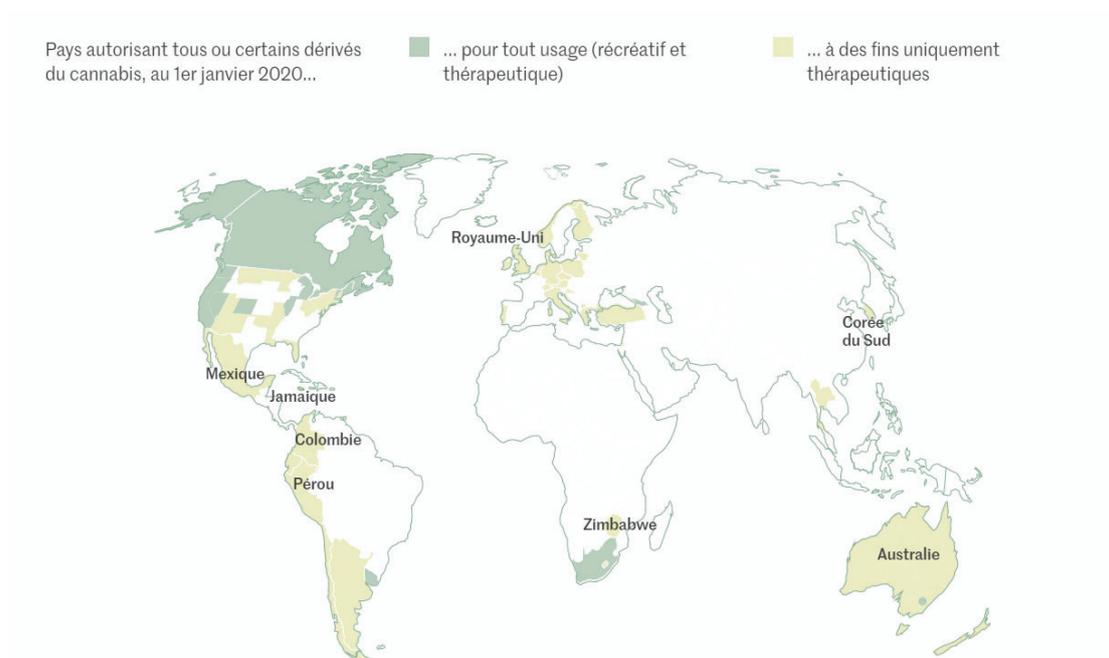


Figure 12 : Carte des pays ayant autorisé l'usage du cannabis médical et/ou récréatif (41)

1.2 En France

La France est le premier producteur européen de chanvre à usage industriel (textile, construction...). Les variétés autorisées à la culture doivent contenir une teneur en THC inférieure à 0,3% (41). En effet, la France présente une réglementation très stricte et répressive. Malgré cela, elle fait partie des dix premiers pays les plus consommateurs de cannabis au monde. En effet, d'après l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), en 2020, 46,1% des adultes entre 18 et 64 ans ont déjà consommé du cannabis au cours de leur vie. Le nombre d'usagers réguliers, défini comme au moins dix consommations par mois, est de 3,2% correspondant à environ 1,5 millions de personnes et plaçant ainsi le cannabis comme drogue illicite la plus consommée en France. (41- 42)

Il est important de spécifier, qu'en France, le cannabis, ses dérivés et le THC sont considérés comme des stupéfiants, contrairement au CBD qui n'est pas catégorisé comme tel. (44)

Depuis 1970 et d'après l'article L3421-1 du Code de la Santé Publique (CSP), l'usage de stupéfiant est passible d'une peine d'emprisonnement d'un an maximum et d'une amende de 3750 euros. De plus, depuis 2007 et l'article 131-35-1 du Code Pénal, l'utilisateur a l'obligation d'effectuer un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants. Cependant, environ 70% des affaires d'usage de stupéfiants font l'objet d'une mesure alternative comme le travail d'intérêt général non rémunéré. (40)

D'après l'article R5132-86 du Code de la Santé Publique, « la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi du cannabis et de tous ses dérivés » sont interdits. Il n'y a donc pas d'utilisation ni de possession possible de cannabis pour un usage récréatif ou médical.

Cependant, en 2013, cet article du Code de la Santé Publique a été modifié par le décret n°2013-473 permettant la délivrance d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la part de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Il autorise donc « les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi relatives » à ces médicaments. (45)

Ainsi, le Sativex® a obtenu une AMM en janvier 2014 dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une Sclérose en Plaques chez des adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et qui sont répondeurs à un

traitement initial. Cependant, pour cause de désaccord entre le laboratoire et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) sur le prix du médicament, celui-ci n'est toujours pas accessible en France. (43-44)

Face à l'essor du cannabis thérapeutique dans les pays européens, du nombre grandissant d'études cliniques concernant diverses pathologies, mais aussi de la demande accrue des professionnels de santé et des patients, l'ANSM a initié des travaux sur le cannabis médical en créant, en 2018, un comité scientifique pluridisciplinaire. Celui-ci a pour objectif d'examiner les connaissances scientifiques actuelles sur le cannabis et son usage médical. Il en résulte, en décembre 2018, qu'il est pertinent d'autoriser l'usage médical du cannabis dans certaines pathologies et le comité suggère la mise en place d'une expérimentation en France. Le 25 octobre 2019, l'Assemblée Nationale donne son accord pour une expérimentation sur l'usage du cannabis médical, qui est lancée le 26 mars 2021 pour une durée initiale de deux ans. (48)

Le 17 février 2022, est paru le décret 2022-194 modifiant l'article R 5132-86 du Code de la Santé Publique autorisant « la culture, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition et l'emploi » pour le cannabis et ses dérivés sous autorisation médicale. Ce décret fait suite au projet d'expérimentation de l'ANSM qui supervisera elle-même la création de la filière du cannabis médical. Un comité de 11 personnes a été mis en place par l'ANSM pour examiner les aspects de la chaîne d'approvisionnement, l'identification des souches de cannabis disponibles, le taux de THC et CBD, les systèmes de suivi et traçabilité, les critères de qualité pharmaceutique etc... (46-47)

En effet, avant ce décret, uniquement la culture de chanvre est autorisée avec une concentration en THC inférieure à 0,3% permettant cependant d'obtenir des huiles ou infusions de CBD. Les autres traitements à base de cannabis ou de THC étaient donc importés.

1.3 Expérimentation du cannabis médical par l'ANSM

Comme vu précédemment, l'expérimentation de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé (ANSM) portant sur le cannabis thérapeutique émane de la réflexion autour de trois facteurs :

- une demande grandissante des professionnels de santé et des patients ;
- l'autorisation de l'usage médical du cannabis dans de nombreux pays ;

- une augmentation des données scientifiques montrant un intérêt du cannabis dans certaines pathologies.

L'expérimentation a débuté le 26 mars 2021 avec l'inclusion du premier patient au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Clermont Ferrand. L'objectif principal est l'évaluation de la **faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis** pour les patients (prescription, dispensation, approvisionnement...). L'objectif secondaire de cette expérimentation est le recueil des premières données françaises sur l'efficacité et la sécurité de l'utilisation du cannabis dans un cadre médical. L'enjeu final de cette expérimentation, d'une durée de deux ans, est de déterminer si et comment l'utilisation du cannabis médical en France peut être généralisée.

Une expérimentation est différente d'un essai clinique. En effet, elle permet de tester la mise en place d'une nouvelle politique publique contrairement à un essai clinique qui a pour principal objectif de développer les connaissances biologiques et médicales sur une pathologie et un groupe de patients définis. (51)

L'expérimentation porte sur 3000 patients traités et suivis pendant au moins 6 mois. Si le traitement est efficace et bien toléré, tous les patients inclus en bénéficieront jusqu'à la fin de l'expérimentation.

Cinq indications sont retenues pour l'utilisation du cannabis thérapeutique durant cette phase expérimentale :

- **douleurs neuropathiques** réfractaires aux thérapeutiques accessibles ;
- certaines formes **d'épilepsies** pharmaco-résistantes ;
- certains symptômes rebelles en **oncologie**, liés au cancer ou au traitement anticancéreux ;
- les **situations palliatives** ;
- la **spasticité douloureuse de la sclérose en plaques** ou d'autres pathologies du Système Nerveux Central. (51)

1.3.1 Inclusion et suivi des patients

Les **critères d'inclusion** des patients dans l'expérimentation se divisent en deux catégories. Dans un premier temps, les critères communs aux cinq indications. Puis chaque indication présente des critères d'inclusion spécifiques à la pathologie.

Les patients, quelle que soit l'indication dans laquelle ils sont inclus doivent :

- être dans une situation de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance (effets indésirables) des thérapeutiques accessibles médicamenteuses ou non ;
- répondre aux critères d'inclusion spécifiques d'une des indications listées ci-dessus.

Par exemple, dans le cas des douleurs neuropathiques, des critères d'inclusion supplémentaires sont demandés :

- score au questionnaire DN4 $\geq 4/10$ (questionnaire évaluant les douleurs neuropathiques sur 4 questions) ;
- douleurs chroniques ≥ 6 mois et d'intensité $\geq 5/10$ en moyenne à l'inclusion ;
- douleurs réfractaires aux traitements pharmacologiques de première et seconde intentions ;
- douleur présente de façon quotidienne ou quasi quotidienne (au moins 4 jours sur 7) continue ou paroxystique.

Des **critères de non-inclusion** communs à toutes les indications sont également définis :

- impossibilité du patient à donner son consentement libre et éclairé, en personne ou par ses représentants légaux ;
- absence de compréhension des questionnaires ou d'impossibilité de suivi ;
- contre-indication au cannabis médical.

En effet, le cannabis médical est contre indiqué : chez la femme enceinte et allaitante, en cas d'antécédents de troubles psychotiques et en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque.

Différentes consultations sont prévues dans l'expérimentation : une consultation initiale d'inclusion et des consultations de suivi régulières.

La consultation initiale est réalisée par les professionnels de santé des structures de référence. Après avoir expliqué au patient l'expérimentation et recueilli son consentement, le médecin lui remet une attestation d'inclusion et une prescription d'un médicament à base de cannabis sur

une **ordonnance sécurisée** permettant la délivrance pour maximum 28 jours. Une liste des pharmacies (Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) et officines) participant à l'expérimentation dans sa région lui est également fourni pour la délivrance.

S'en suit alors une phase de titration durant le premier mois après l'inclusion où des échanges entre le patient et le médecin permettent de trouver la dose la plus efficace avec le moins d'effets indésirables.

Puis, différentes consultations de suivi sont planifiées afin de faire un point sur le traitement et renouveler l'ordonnance. Elles peuvent se faire avec le médecin du centre de référence ou le médecin généraliste du patient. L'expérimentation présente alors deux types de consultation de suivi :

- consultations longues ou complexes : elles ont lieu tous les trois mois jusqu'au 18^{ème} mois après l'inclusion et sont réalisées par les médecins du centre de référence. Elles permettent de recueillir des données sur le circuit de délivrance, l'efficacité, le bénéfice médical et également les effets ;
- consultations courtes ou simples : réalisées par les médecins en structure de référence ou médecins libéraux formés.

Tous les professionnels de santé (médecins et pharmaciens) participant à l'expérimentation doivent avoir obligatoirement suivi une formation e-learning de deux heures délivrées par l'ANSM concernant les modalités de prescription, de délivrance etc....

Pour suivre l'évolution de l'expérimentation et de chaque patient, l'ANSM a mis en place un registre électronique appelé **registre national électronique de suivi des patients (ReCann)**. Ce registre a pour but principal d'assurer le suivi des patients inclus mais aussi la sécurisation du circuit du médicament, la pharmacovigilance et l'addictovigilance, les posologies dispensées, l'efficacité... Certaines données personnelles des patients y sont recueillies et le registre comporte différents items permettant d'évaluer la faisabilité du circuit (délai d'obtention d'un rendez-vous, délai de dispensation après présentation de l'ordonnance, facilité à trouver une pharmacie, etc.).

Il est obligatoirement renseigné lors de toutes les consultations par les médecins, chaque dispensation de cannabis par les pharmaciens et lors de chaque déclaration d'effets indésirables par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmaco-dépendance-Addictovigilance (CEIP-A).(48-49)

1.3.2 Circuit du médicament

Dans un premier temps, les formes de médicaments disponibles dans l'expérimentation sont soit des **huiles** administrées par voie orale soit des **sommités fleuries** de cannabis à vaporiser pour inhalation. La voie fumée est strictement exclue de l'expérimentation.

Différents ratios sont mis à disposition : THC dominant, ratio équilibré ou CBD dominant.

Comme vu précédemment, le cannabis est considéré comme un stupéfiant en France. Son circuit au sein de l'expérimentation est donc fortement réglementé et toutes les opérations relatives à sa production et dispensation font l'objet d'autorisations délivrées par l'ANSM.

La culture de cannabis médical étant interdite en France, les médicaments utilisés proviennent de fournisseurs des pays où cette culture est autorisée. Pour pouvoir importer et exporter des stupéfiants une licence d'importation et un permis d'exportation sont délivrés par l'ANSM. Chaque fournisseur est alors associé à un établissement pharmaceutique autorisé en France, qui vont assurer la sécurisation de l'importation du cannabis, son stockage et sa distribution aux pharmacies.

Les pharmacies d'officine ou les PUI peuvent alors commander le cannabis à usage médical, le dispenser et peuvent aussi délivrer des conseils aux patients. La dispensation est possible uniquement si le médecin prescripteur et le pharmacien ont suivi la formation et renseigné le registre. Le cannabis étant un stupéfiant, l'ordonnance doit être sécurisée et les médicaments stockés dans des coffres fermés à clé, comme le prévoit la réglementation. (52)

1.3.3 Actualités et perspectives

En décembre 2022, plus de 2200 patients ont été inclus dans l'expérimentation avec l'investissement de plus de 1600 professionnels de santé dont environ 400 médecins en structure de référence, 400 pharmaciens en PUI, une centaine de médecin généraliste, plus de 600 pharmaciens d'officine ainsi que 70 référents en CEIP-A/CRPV. (53)

Pour être exact, au 13 décembre 2022, 2267 patients ont été inclus dont :

- 833 patients présentant des douleurs neuropathiques ;
- 226 patients avec une spasticité liée à la Sclérose en Plaques et 61 spasticité liée à une autre pathologie du SNC ;

- 181 patients avec des épilepsies pharmaco-résistantes ;
- 114 patients en situation palliative ;
- 111 patients en oncologie ;
- 741 patients ont quitté l'expérimentation dont 237 pour effets indésirables et 277 pour inefficacité du traitement. (53)

Un rapport d'évaluation de l'expérimentation regroupant les données récoltées a été remis au Parlement six mois avant la fin de l'expérimentation, c'est-à-dire en septembre 2022 par le ministère de la santé.

Nicolas Authier, président du Comité Scientifique Temporaire sur l'expérimentation du cannabis, affirme, en ce début d'année 2023, que le dispositif est fonctionnel. Le principal problème reste le relai aux médecins généralistes probablement lié aux contraintes de l'expérimentation (notamment la formation nécessaire, pour souvent traiter un seul patient).

Les premières données montrent un bilan plutôt positif, environ 2/3 des patients sont satisfaits de leur traitement. Dans le cas des douleurs neuropathiques, 2/3 des patients notent une amélioration de leur qualité de vie et 40% une amélioration de leur anxiété. Deux fois moins de patients décrivent leurs douleurs comme insupportables.

Les données de pharmacovigilance ne montrent pas de cas de dépendance aux médicaments, d'abus ou de mésusage. Les effets indésirables sont majoritairement neurologiques, digestifs et psychologiques (particulièrement l'anxiété mais très peu de cas présentant des hallucinations sont observés). (53-54)

La fin théorique de cette expérimentation étant en mars 2023, des discussions se sont produites concernant la suite du cannabis médical en France. Dans le cadre du Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2023, plusieurs amendements ont été déposés par différents groupes parlementaires. Par exemple :

- Europe Ecologie Les Verts ont proposés quatre amendements : la légalisation du cannabis récréatif, une expérimentation de légalisation du cannabis récréatif, la généralisation du cannabis médical ou le prolongement de l'expérimentation pour un an. Les trois premiers ont été jugés irrecevables, le dernier a été rejeté ;
- Caroline Janvier proposait la prolongation de l'expérimentation du cannabis médical pour un an avec l'obligation pour le ministère de la Santé de travailler aux « conditions de production et de distribution du cannabis médical ainsi que sur l'opportunité de son remboursement ». L'amendement a été rejeté. (56)

C'est le sous amendement de la députée Stéphanie Rist qui a été adopté concernant la **prolongation d'un an de l'expérimentation** pour manque de données cliniques suffisantes afin de se prononcer sur sa généralisation. (57)

En décembre 2022, la Direction Générale de la Santé (DGS) a mis en place un groupe de travail afin de préciser la suite du cannabis médical en France, son statut et potentiellement les modalités de remboursement. D'après Nicolas Authier, la légalisation du cannabis médical pourrait être débattue au Parlement dans le cadre de la prochaine Loi de Financement de la Sécurité Sociale. (54)

1.4 Médicaments disponibles hors expérimentation

Les médicaments à base de cannabis délivrés dans l'expérimentation ne sont disponibles que pour les patients inclus. Cependant, il existe quelques médicaments disponibles en France. Il s'agit de produits stupéfiants, les conditions de délivrance et de prescription sont donc soumises à la réglementation des stupéfiants (ordonnance sécurisée limitée à 28 jours...).

Comme vu précédemment, en France, uniquement le médicament Sativex® a obtenu une AMM mais sa commercialisation n'est toujours pas disponible par rapport au conflit sur le prix du médicament. Il s'agit d'une solution pour pulvérisation nasale contenant un ratio de THC/CBD, avec, pour un millilitre : 27 mg de THC et 25 mg de CBD. (57-58)

D'autres médicaments sont disponibles sur le sol français par le biais d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), appelées depuis 2021, des Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) ou Autorisation d'Accès Précoce (AAP).

C'est le cas du Marinol®, se présentant sous forme de gélule, qui a obtenu une ATU nominative en 2003 dans le traitement des douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapeutiques existantes. Le principe actif est le dronabinol, un cannabinoïde de synthèse dérivé du THC. La prescription est réservée aux médecins des centres anti-douleurs. (60)

En 2018, l'ANSM octroie également une ATU nominative pour l'Epidyolex® dans le traitement adjuvant des convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet en association avec du clobazam chez des patients à partir de deux ans. Il est également autorisé dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose

tubéreuse de Bourneville chez des patients à partir de deux ans. Ce médicament se présente sous forme de solution buvable et comporte uniquement du cannabidiol, chaque millilitre comportant 100mg de CBD. (60- 61)

Un antagoniste des récepteurs CB1, le rimonabant, Acomplia® a obtenu une AMM dans le traitement de l'obésité chez des patients avec des facteurs de risque en 2006. Celle-ci a été retiré en 2008 à la suite de déclarations de nombreux effets secondaires tels que des troubles anxieux et dépressifs avec des risques suicidaires. (63)

De nombreux pays ont autorisé la mise sur le marché d'autres médicaments avec du cannabis comme le Cesamet®, autorisé en Allemagne ou au Royaume-Uni dans le traitement des nausées et vomissements liés à la chimiothérapie. Il s'agit de capsule composées de Nabilone, un dérivé synthétique du THC. (64)

Cette première sous partie montre une réglementation complexe mais une volonté de la France d'accélérer l'accessibilité au cannabis médical en assurant la sécurité et le contrôle de ces produits. Des essais cliniques correctement conduits sont également nécessaires afin d'apporter des preuves scientifiques d'efficacité et de sécurité et faciliter la mise sur le marché de ces médicaments.

2 Importance des essais cliniques et enjeux des essais sur le cannabis

Pour permettre l'accès à des médicaments à base de cannabis et obtenir des autorisations de mise sur le marché dans des indications plus larges, des essais cliniques évaluant l'efficacité et la sécurité de ces produits sont nécessaires. En effet, les essais cliniques s'inscrivent dans un long processus de développement. Ce sont des études menées sur des patients ou des volontaires sains ayant pour but d'évaluer la non-toxicité, la tolérance et l'efficacité d'un traitement et ainsi fournir des données pour le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché. La fiabilité et la qualité des essais cliniques reposent sur une **méthode scientifique rigoureuse**. (65)

Les médicaments à base de cannabis, avec leur statut et leur réglementation particulière peuvent rendre la réalisation de ces études plus complexes. L'obtention de données fiables peut alors être compromise.

Ainsi, plusieurs éléments sont à prendre en compte lors de la mise en place d'essais cliniques sur le cannabis médical.

2.1 Qualité des essais cliniques : une méthode scientifique rigoureuse

Dans un essai clinique, il est important qu'une méthode et qu'un design rigoureux soit mis en place. Ainsi, les résultats obtenus sont réellement liés au traitement permettant d'obtenir des conclusions les plus fiables possibles.

En effet, dans un essai clinique, deux types d'erreurs sont possibles :

- les erreurs **aléatoires** liées au hasard et aux fluctuations d'échantillonnage ;
- les erreurs **systématiques** appelées des biais qui vont conduire à un résultat non conforme à la réalité. Ils peuvent survenir à chaque étape de l'essai, de la conception, au recueil de donnée ou encore à l'analyse des résultats. Ces biais peuvent diminuer la validité interne de l'essai c'est-à-dire la fiabilité des résultats. (66)

Pour conclure à la validité interne de nos résultats, deux paramètres sont à prendre en compte : l'absence de biais donc une bonne méthodologie et un résultat principal statistiquement significatif c'est-à-dire une puissance statistique garantie. Afin d'éviter une sur ou une sous-estimation du traitement testé ces paramètres peuvent être anticipés lors de la planification de l'étude par un design précis et rigoureux. (66)

2.1.1 Biais d'une étude clinique

D'un point de vue statistique, un biais est une erreur systématique entre une estimation et la véritable valeur du paramètre estimé. Ainsi, cette erreur se répèterait de manière identique si l'on constituait un nouvel échantillon contrairement aux erreurs aléatoires. Il existe différents types de biais associés à différents principes méthodologiques pour les contrôler et limiter leur influence dans les résultats. (67)

Dans un premier temps, le **biais de confusion** est engendré par l'absence de prise en compte des facteurs de confusion. Un facteur de confusion est un facteur lié à la fois à la survenue d'une maladie et à l'exposition. Pour éviter ce biais, l'étude doit être comparative et comporter un groupe contrôle utilisé comme référence. Ce groupe contrôle peut avoir un traitement dit de référence ou bien un placebo. (61-62)

Un autre biais est le biais de **sélection** qui apparaît lorsque les deux groupes ne sont pas comparables initialement. La randomisation est la méthode qui permet d'obtenir deux groupes comparables et ainsi éviter ce biais. (67)

Il s'agit d'un tirage au sort permettant la répartition au hasard de manière imprévisible et aléatoire des patients dans les différents groupes. Afin de respecter la clause d'ignorance elle doit être centralisée et secrète : l'investigateur ne doit pas pouvoir prédire dans quel bras le patient va être assigné. Ainsi, elle évite le biais de sélection en s'assurant qu'aucun patient ne soit favorisé pour l'attribution dans le groupe traité. Elle permet également une répartition uniforme et équilibrée des facteurs connus et inconnus de confusion potentiels. (66)

Le biais de **suivi** apparaît lorsque les patients ne sont pas suivis de la même façon au cours de l'étude. La comparabilité initiale est alors compromise. Le biais d'**évaluation**, quant à lui intervient lorsque la mesure du critère de jugement principal n'est pas la même dans les deux groupes. La mise en place du double aveugle permet de limiter ces biais : ni le patient ni l'investigateur ne sait dans quel groupe le patient se situe si celui-ci présente le traitement ou le placebo. Il y a certains cas où il n'est pas possible d'effectuer un double aveugle (par exemple lorsque l'on veut comparer un traitement et une chirurgie). Il est alors possible de limiter ces biais en mettant en place un comité d'adjudication indépendant qui va évaluer le critère de jugement principal en aveugle de manière centralisée et indépendante : il s'agit des essais PROBE (Prospective Randomized Open Label Endpoint Evaluation). (59-62)

Enfin, le dernier biais important est le biais **d'attrition**. Il survient lorsque certains patients inclus et randomisés sont écartés de l'analyse statistique. Les groupes analysés ne sont donc plus les groupes initiaux et ne sont plus comparables. Une analyse en intention de traiter (ITT) permet d'éviter ce biais car tous les patients randomisés sont analysés dans leur groupe attribué à la différence d'une analyse Per Protocole (PP) où est conservée uniquement les patients ayant parfaitement suivi le protocole d'étude. Dans le cas d'une analyse en ITT, les patients n'ayant pas bien suivi le traitement, inclus à tort, ayant arrêté l'étude prématurément sont également inclus dans l'analyse statistique. (67)

2.1.2 Design d'une étude clinique

Le choix du plan expérimental est également important. Il est choisi en fonction des objectifs de l'étude, de la maladie étudiée et des critères de jugement. Il permet d'optimiser la puissance statistique de l'essai. Il existe deux types de design : le cross-over, aussi appelé essai croisé et les groupes parallèles.

Une étude en **groupe parallèle** répartit, par tirage au sort, les patients dans un groupe donné : le traitement ou le placebo (ou traitement de référence). C'est une méthode rigoureuse et simple à mettre en place. Cependant, un plus grand nombre de sujet est nécessaire car la variabilité entre les groupes est plus importante et donc la puissance est plus faible.

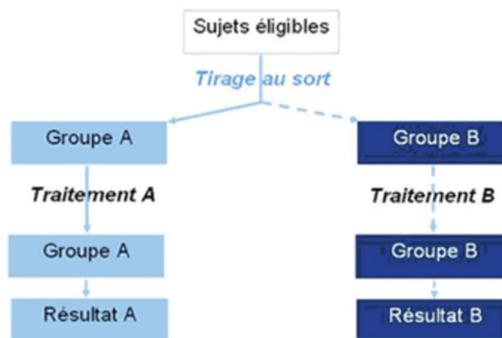


Figure 13 : Schéma d'un design en groupe parallèle (70)

Dans une étude en **cross-over**, tous les patients vont recevoir le traitement testé puis après une période de wash-out, le traitement de référence ou le placebo, ou inversement. L'ordre d'application des traitements est déterminé de façon aléatoire. Le sujet est alors pris comme son propre témoin. Le nombre de sujet nécessaire pour l'étude est donc plus faible que dans le cas de groupe parallèle. Ce type d'étude permet également de prendre en compte la **variabilité intra-individuelle** ce qui augmente la puissance statistique de l'étude. (70)

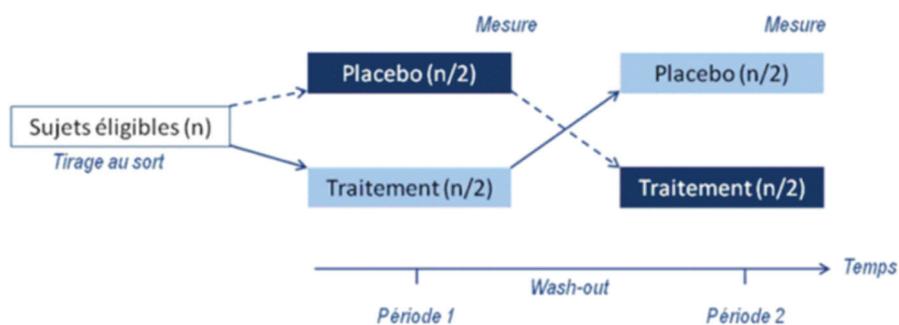


Figure 14 : Schéma d'un design en cross-over (70)

2.1.3 Réalité statistique du résultat

La seconde composante de la validité interne d'une étude est la réalité statistique des résultats et la puissance statistique. Pour que ces derniers soient fiables, il faut que la puissance statistique soit garantie. En effet, une différence observée peut être soit réelle soit due au hasard.

Le **risque alpha** est le risque de conclure à tort à un effet positif du traitement devant une différence en réalité liée au hasard. Il s'agit du risque de faux positif. Le risque maximal considéré comme acceptable est le seuil de significativité (p) fixé généralement à 5%. Ainsi si $p < 0,05$ alors on a moins de 5% de chance de se tromper en concluant à une différence.

Dans une étude clinique il est nécessaire d'écarter les situations où on retrouve une inflation de ce risque alpha et donc une augmentation du risque de conclure à une différence alors qu'il n'y en a pas. Certaines règles sont donc à respecter lors de l'analyse des résultats.

Tout d'abord, le critère de jugement principal et l'analyse statistique associée doivent être fixés avant le démarrage de l'étude et pas au moment de l'analyse des résultats.

D'autre part, les **analyses intermédiaires** et en **sous-groupe** entraînent une inflation du risque alpha si celle-ci ne sont pas protégées, contrôlées et prévues initialement dans le protocole.

En effet, une multiplicité des tests conduit à une inflation du risque alpha avec des tests significatifs à tort seulement dû au hasard. A chaque analyse intermédiaire, un test statistique est réalisé ce qui augmente le risque global de conclure à tort à l'efficacité du traitement. A la fin, le risque alpha n'est plus de 5% mais il est bien supérieur.

Des méthodes statistiques permettent d'empêcher l'augmentation de ce risque alpha avec pour but de garantir, sur l'ensemble des tests effectués, un risque de conclure à tort de 5%. Les deux ajustements les plus connus sont les techniques de Bonferroni ou celle O'Brien et Fleming. Par exemple, la méthode de Bonferroni consiste à diminuer le seuil de signification statistique de chacune des comparaisons intermédiaires, par exemple en divisant le risque alpha global (5%) par le nombre de comparaisons effectuées (n). Ces analyses intermédiaires et en sous-groupes doivent impérativement être prévues dans le protocole, bien avant la réalisation de l'étude avec un plan d'analyse statistique approprié.

La puissance statistique « *a priori* » d'un essai repose sur le calcul du Nombre de Sujet Nécessaire (NSN). Ce nombre de patient est calculé sur le critère de jugement principal.

Cependant, si des analyses intermédiaires ou des analyses en sous-groupes sont réalisées, elles ne respectent plus ce calcul car on analyse sur un nombre de patient inférieur à celui calculé initialement. C'est pourquoi, un essai clinique ne doit jamais présenter sa conclusion principale sur une analyse intermédiaire ou en sous-groupe, cela diminue fortement la puissance statistique du résultat. (60-61)

Pour conclure, dans le cas du cannabis médical, des essais cliniques randomisés contrôlés et d'une forte puissance statistique sont nécessaires afin d'obtenir des résultats fiables. Cependant, certaines problématiques et limites sont à prendre en compte. Des limites concernant la méthodologie mais également des problématiques liées au statut illégal et au produit même du cannabis sont à évaluer lors de la mise en place d'essais cliniques sur le cannabis médical.

2.2 Problématiques et limites des essais cliniques sur le cannabis

2.2.1 Limites liées au statut réglementaire du cannabis

Comme nous l'avons vu précédemment, la législation du cannabis et le caractère légal ou non est complexe et diffère en fonction des pays. De ce fait, les recherches sur le cannabis médical restent limitées et difficiles à mettre en place pour plusieurs raisons.

Dans un premier temps, la réglementation stricte de certains pays complexifie le déroulement des études cliniques.

Par exemple, aux Etats Unis, pour mener une recherche clinique sur le cannabis, il faut soumettre une demande d'autorisation de recherche appelée Investigational New Drug (IND) à la Food Drug Administration (FDA).

Puis, une lettre d'autorisation administrative (Letter of Authorization, LOA) doit être demandée au National Institute of Drug Abuse (NIDA). Il faut également demander un enregistrement auprès de la Drug Enforcement Administration (DEA).

L'investigateur doit soumettre le IND et la LOA à la FDA et à la DEA pour examen. Après avoir soumis une demande de IND, l'investigateur doit alors attendre au moins 30 jours avant de commencer la recherche, période pendant laquelle la FDA examine la demande. (71)

Ces étapes administratives lourdes et complexes viennent du fait que le cannabis est inscrit sur l'annexe 1 du Controlled Substance Act, loi établissant la politique fédérale américaine en

matière de drogues. Cette annexe présente le niveau le plus élevé de restriction des drogues, elles sont définies comme :

- celles qui ont un potentiel élevé d'abus ;
- n'ont pas d'utilisation médicale actuellement acceptée dans certains traitements aux Etats Unis ;
- ont une absence de sécurité reconnue pour leur utilisation sous surveillance médicale.

Les autres substances classées dans l'annexe 1 sont entre autres, l'héroïne ou le gammahydroxybutyrate (GHB). Aucune ordonnance ne peut être rédigée pour ces substances, et elles sont soumises à des quotas de production imposés par la DEA. Seuls le Marinol® et l'Epidiolex® ne sont pas classés dans cette annexe. Du fait de cette classification, certains gouvernements d'État exigent des approbations supplémentaires. Par exemple, la Californie exige que tous les essais impliquant des substances contrôlées de l'annexe I soient enregistrés et approuvés par le Research Advisory Panel of California.

Lorsque les approbations nécessaires sont obtenues, l'investigateur peut alors demander un enregistrement auprès de la DEA et une licence de site pour mener des recherches sur une substance contrôlée de l'annexe I. Les exigences de sécurité de la DEA comprennent le stockage du cannabis dans un coffre-fort, une armoire en acier ou une chambre forte, et la limitation de l'accès à l'installation de stockage à "un nombre minimum absolu d'employés spécifiquement autorisés". (71)

Ces nombreuses étapes d'obtention d'autorisation, qui découlent du classement du cannabis dans l'annexe I peut décourager les chercheurs ou les laboratoires à demander des subventions ou à poursuivre les efforts de recherche supplémentaires sur le cannabis. De plus aux Etats-Unis, les réglementations fédérales et par Etats sur le cannabis sont contradictoires ce qui complexifie encore plus la recherche clinique. (72)

Dans un second temps, l'approvisionnement de cannabis pour la recherche clinique est aussi un processus complexe qui entrave la mise en place d'essais cliniques. En effet, en France, par exemple, la culture de cannabis à des fins médicales est interdite. Dans le cadre de l'expérimentation de l'ANSM, le cannabis était importé des autres pays d'Europe où la culture est autorisée. L'ANSM, pour chaque site de production européen choisi, a réalisé un examen

complet sur le respect des bonnes pratiques de culture et de fabrication, de la qualité et de la sécurisation du circuit de distribution. (51)

Aux Etats Unis, le cannabis médical n'est disponible que dans le cadre du programme d'approvisionnement en médicaments du NIDA. Tout le cannabis que le NIDA fournit provient de l'Université du Mississippi, qui est actuellement le seul cultivateur depuis 1968. Naturellement, il est difficile pour un seul établissement de reproduire l'éventail et la puissance des produits disponibles du pays. Il convient toutefois de noter que le NIDA a été de plus en plus réactif aux besoins de la recherche clinique. Par exemple, l'institut a passé un contrat avec l'Université du Mississippi pour produire des souches de cannabis avec des concentrations variables de THC et de CBD. (72)

2.2.2 Limites liées au produit

D'autres limites à la mise en place d'essais cliniques peuvent être directement liées au produit. En effet, le cannabis, utilisé de manière récréative, est consommé la plupart du temps sous forme de cigarette, appelée joint. Bien que le THC, majeur composant du cannabis, ne soit pas catégorisé comme substance cancérogène par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), la combustion du joint peut dégager de telles molécules. La libération de ces substances (par exemple le monoxyde de carbone ou les goudrons) dans les cellules pulmonaires profondes, peut alors provoquer des lésions, endommager les muqueuses du tractus respiratoire ou évoluer en cancer du poumon. (73)

De ce fait, afin de limiter ces risques, d'autres voies d'administration sont à privilégier dans le cadre de l'évaluation du cannabis médical.

D'autre part, le risque de développement d'une tolérance au cannabis est faible mais peut être observée dans le cas d'une consommation régulière. Elle intervient lorsque l'intensité des effets diminue alors que la dose administrée reste inchangée. On parle parfois de neuro-adaptation, le système nerveux s'habitue aux nouvelles conditions, sa réponse est alors modifiée : par exemple on peut retrouver une accélération du processus de dégradation des cannabinoïdes, une augmentation du seuil de stimulation des récepteurs cannabinoïdes ou une diminution du nombre de ces récepteurs. Cependant, ces modifications sont réversibles une fois la consommation de cannabis arrêtée.

Lorsque des dosages faibles sont suffisants, notamment dans le cadre d'une utilisation thérapeutique, le risque de développement d'une tolérance est quasi nul. Une enquête menée

par l'Association pour le Cannabis Médical sur les patients prenant du cannabis médical, montre que 77% des personnes interrogées n'ont pas eu besoin de changer le dosage de leur traitement durant les 3 mois précédents l'enquête.

De ce risque de tolérance découle deux problématiques. Premièrement, si les patients sont habitués dans leur quotidien à fumer du cannabis, alors la mise sous traitement avec une dose plus faible risque d'être inefficace. D'autre part, dans un cadre thérapeutique, il est important de garder des concentrations faibles afin d'éviter les risques de tolérance. Il faut alors trouver une dose faible mais efficace. (74)

Un autre paramètre est à évaluer lors de la mise en place d'étude clinique sur le cannabis. Il s'agit du risque de dépendance qui est défini comme "un état psychique et parfois physique caractérisé par des réponses comportementales qui comportent toujours une compulsion à prendre le produit pour ressentir ses effets psychiques et parfois éviter l'inconfort de son absence (sevrage)" d'après l'OMS.

Les personnes consommant, dans la vie quotidienne, du cannabis, peuvent développer une dépendance psychologique ou physiologique faible. L'arrêt soudain de cannabis peut alors déclencher un syndrome de sevrage défini comme léger dans le cas de cette drogue. Des troubles du sommeil, une transpiration excessive, une irritabilité peuvent alors apparaître. La plupart de ces symptômes disparaissent alors au bout de quelques jours voire quelques semaines pour les troubles du sommeil. (73-74)

Enfin, comme vu précédemment, le cannabis peut causer des effets indésirables aigus mais aussi à long terme. Comme nous l'avons vu, il y a des effets physiques avec une augmentation du rythme cardiaque, une sécheresse buccale, des vertiges mais aussi des effets psychiques avec une modification des perceptions, de la confusion, de l'anxiété voire des hallucinations ou de la paranoïa. Cependant, les effets au long terme sont plus importants, comme une diminution de la mémoire et de la concentration qui ne sont pas forcément réversibles. De même, il existe des preuves scientifiques montrant une association entre la consommation de cannabis et le développement de troubles psychotiques. (76)

Le choix de la dose, de la voie d'administration et de la concentration du cannabis médical apparaît alors nécessaire. Elles se doivent d'être contrôlées afin d'éviter au maximum les effets indésirables tout en garantissant une efficacité.

2.2.3 Limites méthodologiques des études cliniques

Comme nous l'avons vu précédemment, les études cliniques contrôlées, randomisées et en double aveugle sont essentielles au développement clinique et permettent une fiabilité des résultats. Cependant, plusieurs obstacles dans le maintien de cette méthodologie rigoureuse peuvent apparaître dans le cas du cannabis médical.

Premièrement, il est connu depuis longtemps que le simple fait de participer à un essai clinique génère un certain degré d'amélioration subjective, en raison de l'attention supplémentaire apportée ou le désir de faire plaisir au personnel par exemple. Cet effet, nommé effet placebo, peut être aggravé dans le cas où l'essai présente des mesures subjectives, comme c'est souvent le cas dans les essais sur la douleur, mais aussi s'il s'agit de médicaments psychoactifs. Cet effet est également fortement accentué quand le traitement étudié a la réputation d'être « miraculeux » comme cela peut être le cas dans la perception publique du cannabis. Une étude observationnelle montre que dans le cas d'utilisation de CBD pour les épilepsie pédiatriques, la réponse thérapeutique des familles se déplaçant de loin pour avoir accès à l'étude est favorable dans 47% contre 22% pour les familles venant de l'Etat où se déroule l'étude. (77)

Dans le cas du cannabis, il est également difficile de mettre en place un aveugle efficace. En effet, les effets psychotropes et physiques représentent un réel défi. Les patients qui ressentent de tels effets supposeront qu'ils ont du cannabis médical et non un placebo. Dans un essai contrôlé en cross-over sur l'évaluation de l'effet du cannabis contre la douleur, les patients ont reçu des cigarettes de cannabis contenant 8% de THC ou des cigarettes placebo, séparées par une période de wash-out de 2 semaines. Sur 28 patients, 93% de ceux qui ont été assignés en premier au traitement actif ont deviné correctement leur groupe. Parmi les participants ayant reçu le placebo en premier, 38 % ont deviné leur groupe, mais presque tous (92%) ont deviné correctement leur bras lorsqu'ils sont passés au cannabis. (78)

D'autre part, l'odeur du cannabis étant reconnaissable par une grande partie de la population est un défi vis-à-vis du maintien de l'aveugle. Pour ce faire, des solutions sont mises en place. Par exemple, le cannabis placebo du NIDA est produit via un système d'extraction conservant les terpénoïdes et les flavonoïdes. Le placebo brûlé présente alors une odeur similaire au véritable cannabis préservant l'aveugle dans certaines situations. D'autres part, il a été ajouté au Sativex® un gout mentholé, le placebo peut alors être produit de façon identique concernant la forme et le gout permettant de garder l'aveugle. (71)

Afin d'éviter les biais qui découlent d'un aveugle inefficace, des réflexions autour de stratégies qu'il est possible de mettre en place ont été étudiées.

D'une part, les essais pourraient inclure un médicament supplémentaire présent dans les deux groupes avec des effets imitant les effets les plus fréquents du cannabis mais sans avoir d'effet clinique direct sur le critère étudié. Cependant, en introduisant un autre agent actif, les résultats de l'étude risquent d'être non interprétables car confondus entre le médicament et le cannabis. D'autre part, il est possible de recruter des participants qui n'ont jamais consommé de cannabis. Il est probable que les participants seraient moins à même de déterminer s'ils reçoivent du cannabis ou un placebo. Dans ce cas-là, les effets indésirables risquent d'être plus élevés et l'extrapolation à la population générale plus complexe.

Enfin, si le cannabis étudié a une très faible teneur en THC, les patients peuvent ne pas remarquer les effets psychotropes du cannabis et donc être incapables de déterminer de manière fiable s'ils utilisent du cannabis ou un placebo. Ceci est également possible avec des produits de cannabis dont la concentration de THC est plus faible que celle du CBD car ils présentent une psychoactivité moins élevée. L'utilisation de ces concentrations, aux effets psychiques diminués pourrait favoriser un aveugle plus efficace. (65, 67)

Il est possible d'évaluer l'efficacité de l'aveugle en demandant aux patients de deviner s'ils reçoivent un placebo ou le cannabis médical. Bien que cette stratégie ne puisse pas éliminer le biais si l'aveugle est inefficace, elle permet une évaluation à posteriori du biais et peut aider à l'interprétation des résultats. (78)

Pour conclure sur cette deuxième partie de thèse, le cannabis médical est en essor dans de nombreux pays et touche diverses pathologies. On remarque en France une réglementation stricte mais une volonté d'autoriser un accès au cannabis médical de manière sécurisée par le biais de cette expérimentation. Mettre en place des essais cliniques sur le cannabis médical paraît alors essentiel pour garantir la sécurité des produits mais représente aussi un défi pour les laboratoires, par une réglementation complexe mais aussi une méthodologie plus difficile à mettre en place avec le cannabis. Afin d'évaluer l'évolution du cannabis au cours des années mais aussi la qualité des essais réalisés garantissant la fiabilité des résultats, une étude a été réalisée et est présentée dans la dernière partie de cette thèse.

Partie 3 : Description et évaluation des essais cliniques sur le cannabis médical

Cette troisième partie porte sur l'utilisation du cannabis médical durant les dix dernières années à travers l'analyse des essais cliniques réalisés sur cette période.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'évolution et les modalités d'utilisation du cannabis médical dans les études cliniques des dix dernières années ainsi que d'analyser leur qualité méthodologique et leur résultats d'efficacité et de tolérance.

1 Matériel et méthodes

1.1 Objectifs et critères de jugement

Les objectifs de cette étude s'organisent en trois temps.

Le premier objectif est une **analyse quantitative** de l'évolution des essais cliniques sur le cannabis médical. Pour ce faire, un recueil du nombre d'études par année, du type d'études (phases des essais), des indications ciblées, du dosage, de la forme galénique, des voies d'administration et du type de patient est effectué.

L'**efficacité et la tolérance du cannabis médical** dans les études publiées et dans les différentes indications sont également présentées. Une description des résultats des études publiées est effectuée par domaine d'indication.

Le dernier objectif est une **analyse qualitative** des essais cliniques avec, dans un premier temps, une évaluation du design et de la méthodologie des études. Pour ce faire, le nombre d'études randomisées, en aveugle ou non et présentant un groupe contrôle est récolté. De même, le nombre d'études en cross over, en groupe parallèle ou en simple groupe est recueilli.

Puis, pour les essais avec une publication présentant les résultats, une analyse de leur qualité en utilisant l'outil de la Cochrane le Risk of Bias 2 tools (RoB2) est effectuée.

1.2 Extraction et sélection des études

Les études sur les dix dernières années sur le cannabis médical ont été extraites de la base de données ClinicalTrial.gov. Il s'agit d'un registre d'essais cliniques tenu par l'United State National Library of Medicine (NLM).

Pour trouver les études correspondant aux critères de recherche, plusieurs paramètres ont été sélectionnés dans la base.

Le type d'étude (study type) coché est interventionnel, le traitement (intervention) est noté « cannabis » et la date du « first posted » est définie du 01.01.2010 au 01.10.2021. La date « first posted » correspond à la date à laquelle l'étude a été mise en ligne pour la première fois sur ClinicalTrials.gov après la fin de l'examen du contrôle de qualité de la National Library of Medicine. (79)

Après avoir obtenu les essais définis ci-dessus sur la base de données Clinicaltrial.gov, les études sont sélectionnées, pour les différentes analyses, selon les critères d'inclusion suivants :

- les études à visées thérapeutiques ;
- les études en cours ou clôturées ;
- les études incluant des patients.

D'autres part, les critères d'exclusion sont :

- les études non thérapeutiques ;
- les études évaluant la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique ;
- les études arrêtées prématurément ;
- les études avec des volontaires sains sans indication médicale précise.

1.3 Analyse des données

Concernant la partie quantitative, le pourcentage et le nombre d'études ont été calculés et analysés pour chaque paramètre recueilli.

Le recueil des différentes données et l'analyse des résultats ont été effectués en binôme.

1.4 Outil d'analyse

Une fois les études sélectionnées selon les critères définis ci-dessus, une recherche des publications, pour les études clôturées, a été réalisée. Pour ce faire, les bases de données telles que PubMed, Google Scholar, Web of Science ont été utilisées.

Pour évaluer la qualité de ces études et de leur résultats, l'outil Risk of Bias Version 2 de la Cochrane a été utilisé. La Cochrane est une organisation indépendante et mondiale qui collabore pour produire des données probantes fiables et les rendre accessibles à tous. Elle comprend un réseau, le Cochrane Methods Networks qui joue un rôle clé dans la mise en place de méthode de synthèse et d'analyse des données probantes. (80)

L'outil Risk of Bias 2 a été élaboré par ce réseau, la dernière version datant d'août 2019. Il s'agit d'un outil d'évaluation du risque de biais des **essais randomisés**. Le RoB 2 est structuré en un ensemble de domaines, qui se concentrent sur différents aspects de la conception, du design, de la conduite ou de la communication des essais. (81)

Plus précisément, il est structuré en cinq domaines par lesquels un biais peut être introduit dans le résultat, identifiés sur la base de preuves empiriques et de considérations théoriques :

- (1) Biais découlant du processus de randomisation ;
- (2) Biais dû à des déviations par rapport aux interventions prévues ;
- (3) Biais dû à des données manquantes ;
- (4) Biais dans la mesure du résultat ;
- (5) Biais dans la sélection du résultat rapporté.

Pour chaque domaine, une série de questions appelée "questions de signalisation" vise à obtenir des informations sur les caractéristiques de l'essai qui sont pertinentes pour le risque de biais du domaine sélectionné. Un jugement est généré par un algorithme, pour chaque domaine, sur la base des réponses aux questions de signalisation. Il peut alors s'agir d'un risque "faible", "élevé", ou peut exprimer "quelques préoccupations". Puis, un risque de biais global de l'étude est donné en prenant en compte le jugement évalué pour chaque domaine. Une fiche résumant l'outil et fournissant une aide pour répondre aux questions de signalisation de chaque domaine est proposée par la Cochrane et présentée en *Annexe 1*. (82)

La Cochrane propose différentes variantes du RoB en fonction du design des études, plus particulièrement, il existe une distinction entre les essais randomisés en groupes parallèles et

les essais en cross-over. Les domaines présentés ci-dessus sont ceux présents dans le RoB pour les essais en groupes parallèles. Concernant les essais en cross over, les domaines sont les mêmes que ceux des groupes parallèles mais il y en existe un supplémentaire : le domaine S. Ce domaine aborde deux problématiques spécifiques aux essais croisés : les **effets de période** et l'effet **carryover**. La fiche de la Cochrane fournissant une aide pour répondre aux questions de signalisation de ce domaine S spécifique est présentée en *Annexe 2*.

Les effets de période sont des différences systématiques entre les réponses de la deuxième période par rapport à la première qui ne sont pas dues aux interventions comparées. Ils peuvent se produire, par exemple, lorsque la pathologie n'est pas stable au cours du temps, s'il y a des changements dans les stratégies de soins ou un effet d'apprentissage du patient ou des soignants. Les effets de période peuvent parfois être détectés en comparant les caractéristiques des participants au début de la seconde période avec les caractéristiques correspondantes de la première période. Des stratégies d'analyse appropriées peuvent également surmonter l'impact potentiel de ces effets. En effet, une analyse statistique qui inclut le patient, le traitement et la période, permet de garantir que les différences systématiques entre les réponses des deux périodes sont prises en compte lors de l'estimation de l'effet de l'intervention. (83)

La deuxième spécificité associée aux essais croisés est l'effet carryover. Il s'agit de la situation dans laquelle les effets de l'intervention dans la première période persistent dans la deuxième période, interférant ainsi avec les effets de la seconde intervention. Ces effets de transfert peuvent être dus à la persistance de l'intervention elle-même (par exemple, un médicament ayant une longue demi-vie d'élimination) ou parce que les effets de l'intervention persistent. L'effet carryover signifie que la différence observée entre les interventions pour chaque individu dépend de l'ordre dans lequel elles ont été reçues ; par conséquent, l'effet global estimé du traitement sera affecté. Afin de réduire cet effet, de période de lavage ou wash-out est généralement mise en place dans les essais croisés, permettant au traitement administré en premier de disparaître ainsi que ses effets. Le modèle d'analyse peut également inclure un terme d'interaction intervention-période, qui est utilisé pour identifier l'effet carryover aussi connu sous le terme "intervention-by-period interaction" ou "treatment-by-period interaction". (83)

2 Résultats

Au total, 474 études ont été extraites de la base de données Clinicaltrial.gov. Une fois les doublons identifiés, 472 études sont sélectionnées. Cependant, 359 études ont été exclues car elles ne remplissaient pas les critères d'inclusion et d'exclusion précédemment décrits.

En effet, 293 études ont été écartées de l'analyse car il s'agissait d'essais non thérapeutiques. Par exemple, l'étude NCT03581058 étudie l'activité neuronale liée à la conduite automobile après la prise de cannabis.

D'autre part, 18 études évaluaient les propriétés pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques du cannabis. L'étude NCT04841993, par exemple, a pour objectif d'évaluer les concentrations de THC et CBD dans le sang l'urine, la salive et la sueur en fonction de leur voies d'administration (orale ou pulmonaire).

De plus, 14 études sont effectuées sur volontaires sains sans indications précises et 15 études ont été arrêtées ou annulées. Enfin, 19 études étaient hors sujet c'est-à-dire évaluaient une thématique éloignée et sans lien avec le cannabis médical. Par exemple, l'étude NCT01252550 a pour objectif d'évaluer l'effet de la consommation d'Activia® sur les symptômes gastro intestinaux chez les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable.

De ce fait, 113 études remplissent les critères d'inclusion et d'exclusion et sont sélectionnées pour l'analyse quantitative. Parmi celles-ci, 22 présentent leurs résultats publiés et sont donc prises en compte pour l'analyse qualitative et la description de l'efficacité et de la tolérance. La sélection des études pour les différentes analyses est résumée dans le flow chart ci-dessous.

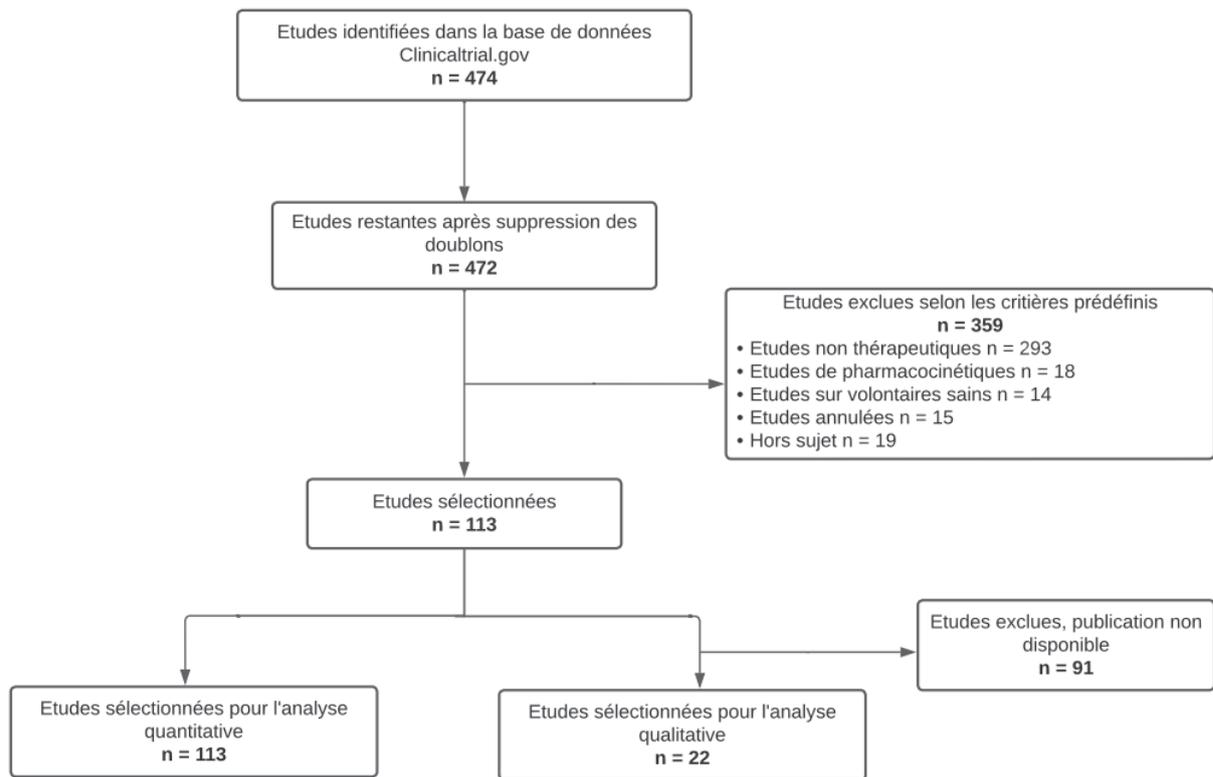


Figure 15 : Flowchart de la sélection des études

2.1 Evaluation quantitative des études cliniques des 10 dernières années

Dans un premier temps, nous pouvons voir une augmentation quasi constante du nombre d'études depuis 2015, avec un nombre d'essais passant de 5 en 2015 à 22 en 2021. Plus généralement sur les dix dernières années, le nombre d'étude passe de 2 en 2010 à 22 en 2021. Nous remarquons également un pic du nombre d'études en 2012 et en 2018.

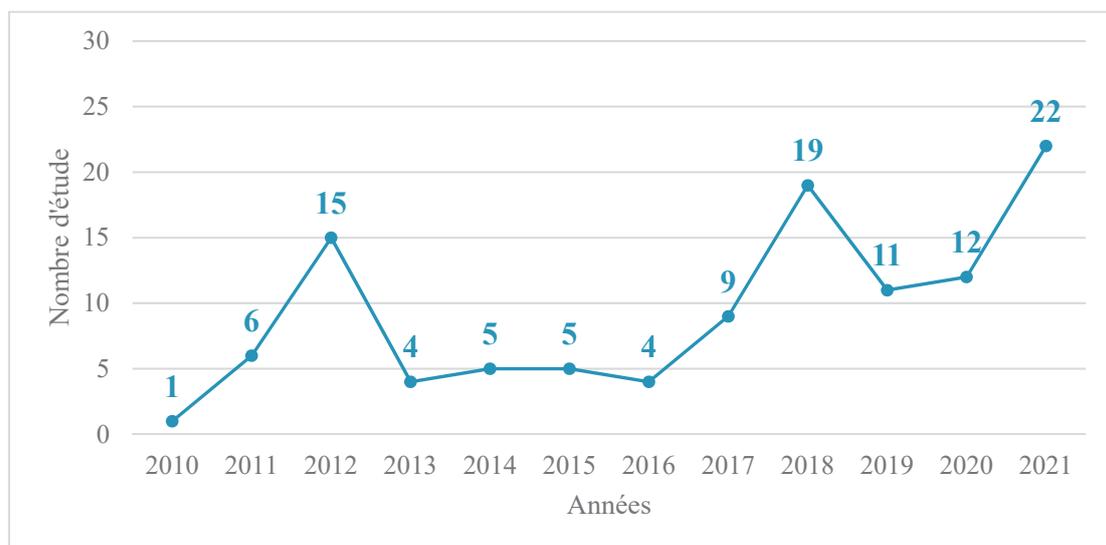


Figure 16 : Evolution du nombre d'étude en fonction des années

Concernant les pays promoteurs des études, 36% (n=41) des études sont initiées aux Etats-Unis. Puis, 19% (n=21) sont effectuées par le Canada et 18% (n= 20) par le Royaume-Uni. En prenant en compte l'Europe dans son entièreté, 32% (n=36) des études y sont initiées. Aucune étude n'est réalisée en France, au moment de la réalisation du projet. La répartition des études est résumée dans le tableau ci-contre.

Tableau 1 : Répartition des pays promoteurs d'études

	Nombre d'étude	%
Australie	3	3%
Autriche	1	1%
Allemagne	1	1%
Canada	21	19%
Chili	1	1%
Danemark	3	3%
Espagne	1	1%
Israël	9	8%
Italie	3	3%
Jamaïque	1	1%
Pays bas	2	2%
Pologne	2	2%
République tchèque	1	1%
Slovénie	2	2%
Suisse	1	1%
USA	41	36%
UK	20	18%

Parmi les études sélectionnées, la majorité des essais sont des phases 2 représentant 42% (n=47) des études. Il y a ensuite 27% de phases 3 (n=31), 10% de phases 1 (n=11) et 4% de phases 4 (n=5). (Figure 17)

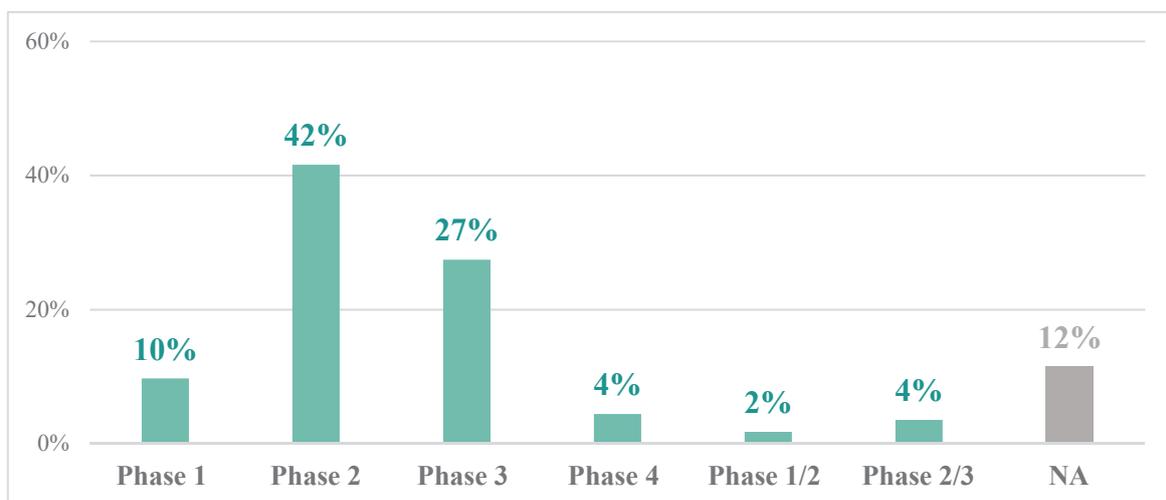


Figure 17 : Graphique de la répartition des différentes phases des études

2.1.1 Population cible et indications

Les études incluant des adultes et des personnes âgées représentent 65% (n=73) des essais sélectionnés. D'autre part, 24% (n=27) sont des études sur des adultes et seulement 5% (n=6) sont des études uniquement pédiatriques. (Figure 18)

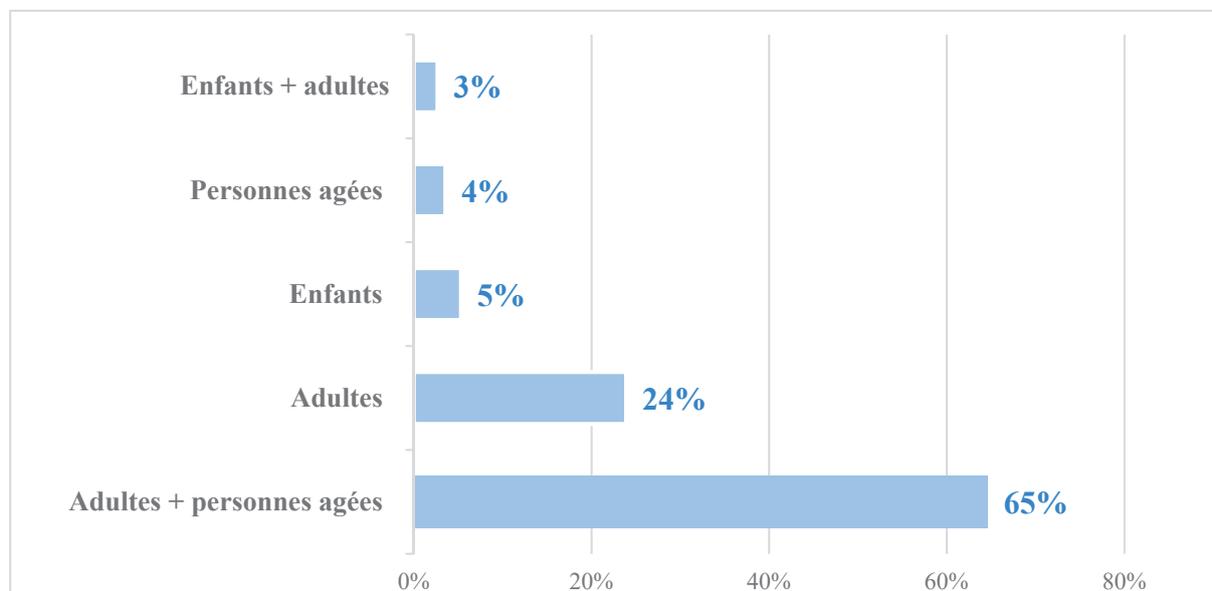


Figure 18 : Graphique présentant la répartition des différentes tranches d'âge des études

A propos des indications sélectionnées dans ces études, 42% (n=48) concernent **l'évaluation de la douleur**. Celles-ci regroupent, entre autres, les douleurs chroniques, neuropathiques, articulaires, liées aux cancers, liées aux migraines ou encore aux lésions de moelle épinière.

En second, 14% (n=16) sont des études concernant **des troubles neurologiques**. Parmi ceux-ci on retrouve la maladie de Parkinson (n=4), les agitations causées par la démence (n=4), les épilepsies résistantes (n=4), la maladie de Charcot (n=2) ou encore la maladie de Huntington (n=1) et les troubles cognitifs dans la Sclérose en Plaques (n=1).

Puis, 13% (n=15) des études évaluent **la spasticité** notamment celle présente dans la sclérose en plaques.

Le domaine des **troubles psychiatriques** touche 11% (n=12) des études. Ceux-ci regroupent l'anxiété et les troubles de stress post traumatique (n=3), les insomnies (n=3), la psychose cannabique (n=2), les troubles de l'attention (n=1), la schizophrénie (n=1) ou encore le syndrome de la Tourette (n=1) et les troubles obsessionnels et compulsifs (n=1).

Les cancers ou les symptômes associés à la maladie ou à la chimiothérapie (nausées, vomissement, stress lié à la prise de nourriture...) représentent 7% (n=8) des études. Les douleurs liées au cancer ont été incluses et analysées dans la partie douleur.

Le domaine de l'addictologie concerne 6% (n=7) des études avec notamment, l'évaluation des effets du cannabis dans la dépendance et le sevrage au cannabis, aux intoxications au THC mais aussi dans l'addiction à l'alcool ou aux opioïdes.

Enfin, 3% (n=3) sont dans le domaine des infections avec notamment des essais sur le cannabis dans le cadre d'une infection au COVID. 1% (n=1) sont des études liées à des troubles digestifs particulièrement la maladie de Crohn. Enfin 3% (n=3) sont classées « autres » et touchent le Syndrome Prader Willi, la médication pré anesthésie et les fonctions visuelles dans les rétinites pigmentaires. La répartition des différents domaines d'indication est résumée dans la Figure 19 ci-dessous.

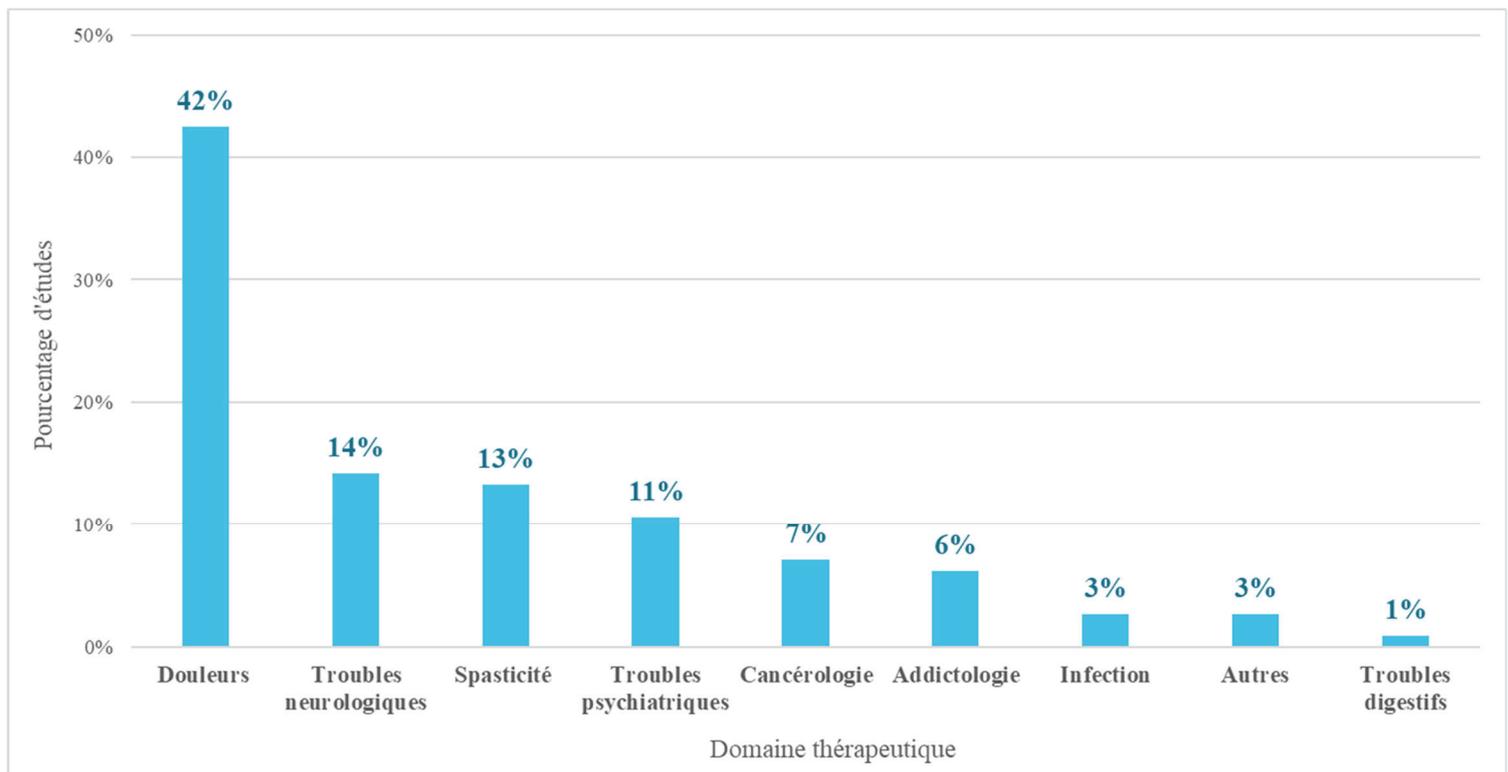


Figure 19 : Graphique présentant la proportion des différents domaines thérapeutiques de l'étude

Si l'on regarde l'évolution des indications en fonction des années sélectionnées, on retrouve en 2012 une prédominance d'étude sur l'évaluation de la douleur, de la spasticité ou les troubles neurologiques.

En 2021, bien que ces trois domaines restent majoritaires, le spectre des indications s'est élargi avec de nouveaux domaines pathologiques comme les troubles psychiatriques, l'addictologie, la cancérologie ou encore les infections. Cette répartition est illustrée sur la Figure 20.

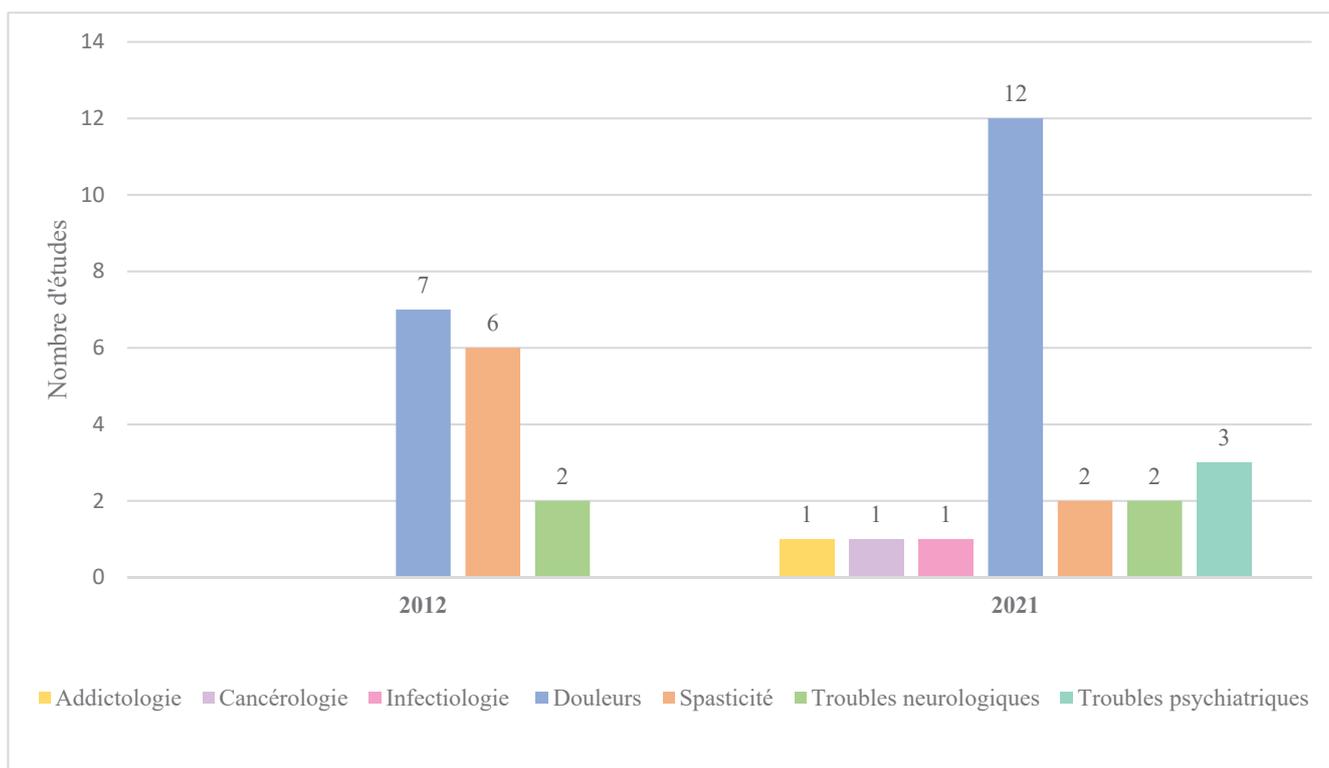


Figure 20 : Graphique présentant la répartition des indications en 2012 et en 2021

2.1.2 Forme de cannabis utilisée

Dans un premier temps, **41% (n=46) des études évaluent du THC**, qu'il soit seul ou dominant, c'est-à-dire associé à du CBD mais avec une concentration supérieure à celui-ci. Parmi celles-ci, 15% (n=17) utilisent du THC seul alors que 26% (n=29) ont du THC dominant.

D'autre part, **32% (n=36) des études évaluent du CBD**. De la même façon, 16% (n=18) utilisent du CBD seul et 16% (n=18) utilisent du CBD dominant.

L'utilisation de formules avec des doses équivalentes de THC et de CBD représente 2% (n=2) des études.

Enfin, 14% (n=16) utilisent des doses et des combinaisons différentes (THC dominant, CBD dominant, équivalent...) au cours de l'étude. (Figure 21)

Il est important de noter que 26 études utilisent le Sativex® qui contient 27mg de THC et 25mg de CBD pour un millilitre de solution. Il est classé ici comme un produit THC dominant mais dans certaines études, il est considéré comme concentration équivalente entre les deux composés.

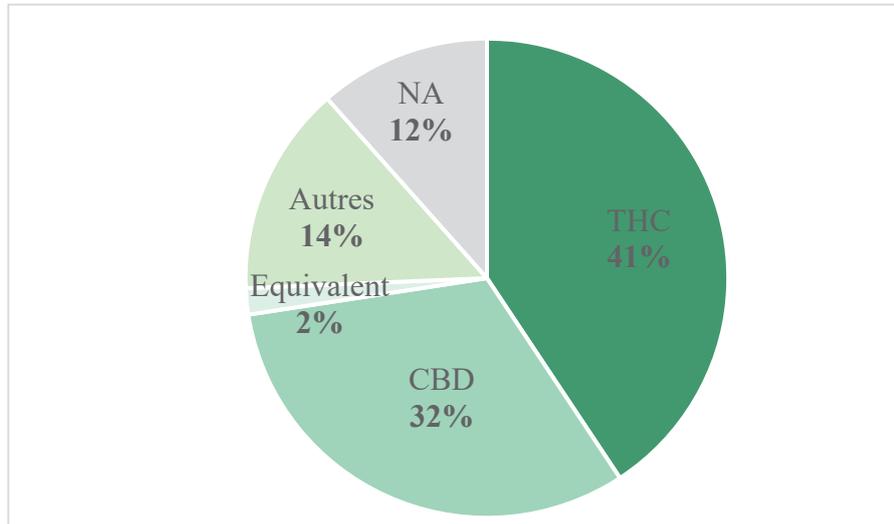


Figure 21 : Graphique des différents dosages de cannabis utilisés

Concernant les formes galéniques utilisées, dans 32% (n=36) des études, le cannabis est sous forme d'huile. Dans 23% (n=26) il s'agit de pulvérisateurs buccaux, ce sont les études utilisant le Sativex®. Puis, 18% (n=20) sont sous forme de capsule et 13% (n=15) sont sous forme vaporisée. Les autres formes galéniques présentes sont le patch buccal (n=1), les comprimés (n=3) ou encore les crèmes (n=1). On note également que dans 4% (n=5) des essais, le cannabis se présente sous forme de cigarette.

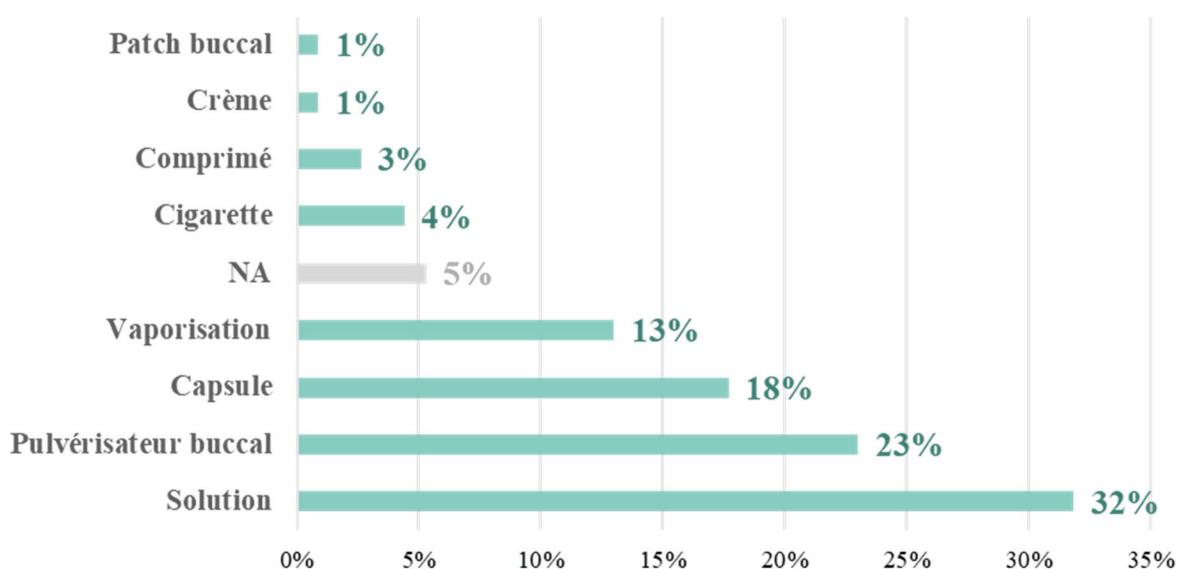


Figure 22 : Graphique présentant les différentes formes galéniques utilisées

De ce fait, dans 68% (n=77) des études, l'administration se fait par voie orale. Dans 18% (n=20) il s'agit d'une administration respiratoire (qui comprend les formes galéniques vaporisées et sous forme de cigarettes). Les autres voies d'administration sont sublinguales (n=8), buccales (n=1) ou topiques (n=1). On note également que dans 4% des études (n=5), le cannabis est fumé.

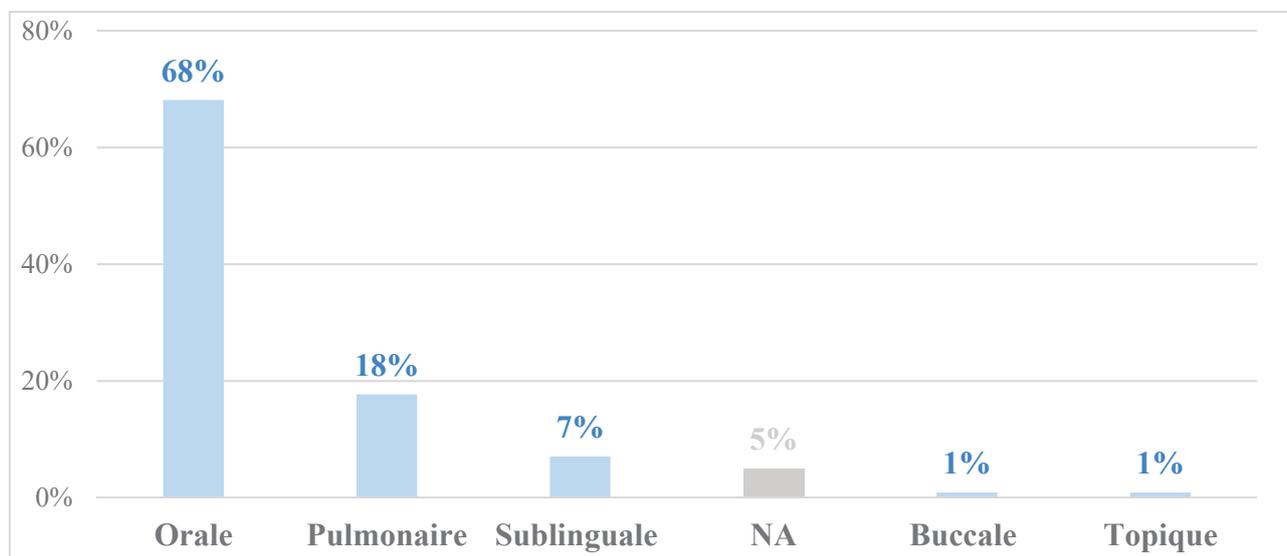


Figure 23 : Graphique présentant les différentes voies d'administration

2.2 Description, de l'efficacité et de la tolérance du cannabis médical

Parmi 22 études présentant une publication, 41% (n=9) concernent la gestion de la douleur, 18% (n=4) les troubles neurologiques, 14% (n=3) la spasticité, 14% (n=3) les troubles psychiatriques et 4% (n=1) l'addictologie, 4% (n=1) les troubles digestifs et 4% (n=1) les cancers.

2.2.1 Gestion de la douleur

La douleur est évaluée dans neuf études cliniques. Trois essais concernent les douleurs liées au cancer, trois autres études s'appliquent aux douleurs neuropathiques (provenant de lésions de la moelle épinière, de l'avulsion du plexus brachial ou de la sclérose en plaque). Puis, un essai évalue les douleurs liées à un avortement, un celles liées à l'arthrose de la main et les rhumatismes psoriasiques et, enfin, un dernier sur celles liées à la drépanocytose.

Parmi celles-ci, six études ont montré des résultats non significatifs concernant l'évaluation de la douleur, particulièrement sur les essais concernant l'avortement, la drépanocytose, le cancer et l'arthrose. Ces résultats sont résumés dans le Tableau 2 ci-dessous.

Cependant, les trois études sur les **douleurs neuropathiques** (NCT01604265 et NCT01606189, NCT01555983) se sont révélées statistiquement significatives en faveur du cannabis médical utilisé. Dans les trois études le critère de jugement principal est l'évaluation, par les patients, de la douleur, grâce à une échelle (Numeric Rating Scale = NRS) allant de 0 (aucune douleur) à 10 (pire douleur). Pour deux de ces études, le Sativex® est utilisé et comparé à un placebo sur des périodes de 2 et 5 semaines. Pour l'autre étude, il s'agit de cannabis vaporisé avec deux doses de THC différentes comparé à un placebo avec un design en cross-over sur une période d'une journée.

Le score Neuropathic Pain Scale (NPS) est également utilisé dans deux de ces études et s'est révélé statistiquement significatif en faveur du cannabis médical. L'échelle NPS a été conçue pour évaluer les caractéristiques de la douleur neuropathique. Elle comprend dix items dont sept contiennent les mots intense, aigu, chaud, sourd, froid et démangeaison pour caractériser la douleur du patient et le mot sensible pour décrire la réaction douloureuse au toucher léger ou aux vêtements. Un item décrit la qualité temporelle de la douleur (tout le temps ou une partie du temps) puis un concerne le caractère globalement désagréable, tandis que le dernier indique l'intensité de la douleur. Tous les items sont notés sur une échelle de 0 à 10. (84)

Enfin, dans les critères de jugement secondaires, ces essais évaluent également la qualité du sommeil et l'amélioration des perturbations nocturnes, grâce à une NRS, qui est statistiquement significative pour le cannabis.

Tableau 2 : Caractéristiques des résultats des études évaluant le cannabis dans la douleur

Douleurs					
Numéro NCT	Auteurs	Domaine thérapeutique	Objectif et critère de jugement principaux	Intervention	Résultats
NCT01604265	Rog David J.	Douleurs dans la Sclérose en Plaques	Évolution de la douleur avec une échelle d'évaluation numérique sur 11 points (11-NRS)	Sativex® Placebo 5 semaines	Diminution moyenne : - Sativex® = 2,7 points. IC95 % : 3,4 ; 2,0 - Placebo = 1,4 points, IC95 % : -2,0 ; -0,8 Différence moyenne entre les groupes = -1,25 (IC 95 % : -2.11 ; -0.39) p=0.005
NCT01361607	Fallon Marie T	Douleurs chroniques non soulagée par les opioïdes chez les patients atteints de cancer avancé	Pourcentage d'amélioration de la douleur quotidienne moyenne avec le score NRS	Sativex® Placebo 3 semaines	Pourcentage d'amélioration : - Sativex® : 7,2% - Placebo : 9,5% Différence médiane = -1,84 % IC95% : -6.19% ; 1.50% p=0.274
NCT01424566	Fallon Marie T	Douleurs chroniques non soulagée par un traitement opioïde chez les patients atteints de cancer avancé	Changement moyen de la douleur quotidienne selon le score NRS avant et après traitement	Sativex® Placebo 5 semaines	Moyenne du score NRS avant et après traitement : - Sativex® : 3.2 / 3,7 - Placebo : 3.1 / 3,6 Effet du traitement estimé : -0,02 IC95% : -0.42 ; 0.38 p=0.917
NCT01262651	Lichtman Aron H	Douleur chronique non contrôlée chez les patients atteints d'un cancer avancé	Pourcentage d'amélioration du score NRS évaluant la douleur avant et après le traitement	Sativex® Placebo 3 semaines	Population ITT : Pourcentage médian d'amélioration : - Sativex® : 10,7% - Placebo : 4,5 % Différence entre les traitements : 3.41% / IC95% : 0,00% ; 8,16% p= 0,0854
NCT03604341	Covelli Colwill Alyssa	Douleurs durant l'avortement	Douleur maximale ressentie pendant les 24 heures suivant l'administration du misoprostol sur une échelle NRS	Dronabinol Placebo 30 minutes avant administration de misoprostol	Score maximal médian de la douleur : - Dronabinol = 7 - Placebo = 7 p=0,82

NTC03693833	Vela Jonathan	Douleurs liées à l'arthrose des mains et au rhumatisme psoriasique	Intensité de la douleur au cours des dernières 24 heures sur une VAS (0 à 100 mm)	CBD Placebo 12 semaines	Réduction de l'intensité de la douleur : - CBD : 11,68mm - Placebo : 11,45 mm Différence moyenne de l'intensité de la douleur entre les deux groupes = 0,23 mm IC95% : -9,41 ; 9,90 p=0,96
NCT01606189	Berman Jonathan S	Douleurs neuropathiques causées par l'avulsion du plexus brachial	Score moyen d'intensité de la douleur pendant les 7 derniers jours de traitement sur une échelle BS-11.	Sativex® THC Placebo 2 semaines de chaque traitement	Score moyen après traitement : - Sativex® = 6,3 - THC = 6,1 - Placebo = 6,9 Réduction du score : Sativex® <i>versus</i> placebo réduction de 0,58 cases IC 95% : -0,98 ; -0,18 p=0,005 THC <i>versus</i> placebo : réduction de 0,64 cases IC 95% : -1,03 ; -0,24 p=0,002
NCT01555983	Wilsey Barth	Douleur liée à une lésion ou à une maladie de la moelle épinière	Différence d'intensité de la douleur par rapport au placebo sur une échelle d'évaluation numérique de 11 points.	Placebo 2.9% THC 6.7% THC	À 120, 180, 240, 300, 360 et 420 minutes après la première dose du traitement, l'intensité de la douleur est significativement plus faible pour les deux doses du traitement actif par rapport au placebo. p<0,05
NCT01771731	Donald I.Abrams	Douleurs liées à la drépanocytose	Changement moyen de l'évaluation de la douleur sur une échelle VAS de 0 à 100	CBD + THC Placebo 5 jours	La différence moyenne d'évaluation de la douleur sur la VAS entre le groupe actif et le placebo est de -8,2 au cinquième jour. p=0,32

2.2.2 Troubles neurologiques

Quatre études cliniques évaluent le cannabis dans des troubles neurologiques. Une étude concerne les troubles cognitifs dans la sclérose en plaques, une autre les troubles cognitifs, moteurs et comportementaux dans la maladie de Huntington. Enfin, deux études évaluent le cannabis sur les symptômes neuropsychiatriques et comportementaux liés à la démence.

Deux de ces études utilisent le Sativex®, une autre étudie des comprimés d'1,5mg de THC et une évalue l'Avidekel® une huile comportant 30% de CBD et 1% de THC, toutes comparées à un placebo.

Parmi ces études, celle présentant le numéro NCT03328676 présente des résultats positifs liés au cannabis. Il s'agit d'une étude évaluant les perturbations comportementales dans la démence avec l'huile Avidekel®. Le critère d'efficacité principal est la proportion de patients ayant obtenu une diminution de quatre points ou plus du Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) à la fin du traitement de 16 semaines. Ce score évalue spécifiquement les manifestations d'agitation grâce à 29 items dont : l'agitation physique non agressive, l'agitation verbale non agressive, l'agitation et l'agressivité physique et enfin l'agitation et l'agressivité verbales.

De ce fait, on observe que 60% des patients traités par Avidekel® présente une réduction du score d'au moins quatre points tandis que seulement 30% dans le groupe placebo, ce qui représente une différence statistiquement significative.

D'autre part, deux études (NCT01964547, NCT01502046) ont été réalisées afin d'évaluer les effets cognitifs liés à la prise de cannabis médical, particulièrement, dans ces deux cas, de Sativex®.

La première vise à évaluer les effets cognitifs des patients traités avec le Sativex® pour une spasticité de la Sclérose en Plaques. Pour ce faire, le Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) est effectué. Il s'agit d'une mesure de la fonction cognitive qui évalue notamment la vitesse et la flexibilité du traitement de l'information auditive, ainsi que la capacité de calcul. Le Sativex® a été jugé non inférieur au placebo concernant l'évaluation du PASAT.

De même, l'étude NCT01502046 évalue la sécurité du Sativex® dans la maladie d'Huntington par l'absence de détérioration des symptômes moteurs, cognitifs, comportementaux et

fonctionnels mesurés par l'Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRs). Aucune différence concernant ces symptômes n'a été observé dans cette étude.

Tableau 3 : Caractéristiques des résultats des études évaluant le cannabis dans les troubles neurologiques

Troubles neurologiques					
Numéro NCT	Auteurs	Domaine thérapeutique	Objectif et critère de jugement principaux	Intervention	Résultats
NCT03328676	Vered Hermush	Troubles du comportement chez les patients atteints de démence	Diminution de 4 points ou plus sur du score Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)	Avidekel® Placebo 16 semaines	Pourcentage des patients présentant une réduction du score de CMAI de 4 points ou plus : - Avidekel = 60,0% - Placebo = 30,0 % p = 0.03
NCT01964547	Vachová Marta	Cognition des patients souffrant de spasticité due à la sclérose en plaques	Différence entre les traitements du score Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)	Sativex® Placebo 48 semaines	Score total PASAT amélioré de - 6,02 points sous Sativex® - 7,49 points sous placebo Différence de traitement estimée : -1,47 points La limite inférieure de l'IC à 97,5% = -6,41 → supérieure à -10%, Sativex® est non-inférieure au placebo.
NCT01608217	Geke A.H. van den Elsen	Symptômes neuropsychiatriques dans la démence	Changement dans le score Neuropsychiatric Inventory (NPI) après 21 jours de traitement	THC 1,5mg Placebo 3 semaines	NPI a diminué dans les deux conditions de traitement après 14 jours et 21 jours. Aucune différence significative entre le THC et le placebo sur 21 jours de traitement Δ NPI total : 3.2 IC 95% : -3.6 ; 10.0
NCT01502046	Jose Luis Lopez-Sendon Moreno	Maladie de Huntington	Absence de détérioration des symptômes moteurs, cognitifs, comportementaux et fonctionnels mesurés par l'Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRs)	Sativex® Placebo 12 semaines	Changements moyens dans : - Score moteur : p=0,286 - Score cognitif : p=0,824 - Score comportemental : p=1,0 - Score fonctionnel : p=0,581

2.2.3 Spasticité

Trois études cliniques évaluent la spasticité notamment liée à la sclérose en plaques ou, plus globalement liée aux troubles neuromoteurs.

Ces trois études (NCT01776970, NCT01599234, NCT01610700) évaluent le Sativex® versus un placebo sur des périodes de 6 à 15 semaines.

Parmi les critères de jugement principaux, on retrouve une étude évaluant le score du Modified Ashworth Scale (MAS). Il s'agit d'une mesure clinique de la spasticité musculaire évaluant notamment l'anomalie dans le tonus. Puis les autres études utilisent une échelle NRS allant de

0 (pas de spasticité) à 10 (pire spasticité rencontrée) ou une Visual Analogue Scale (VAS) de 0 à 10 également.

Deux d'entre elles présentent une différence significative sur les critères de jugement principaux en faveur du Sativex® avec une amélioration des scores évaluant la spasticité.

De plus, dans certaines études, la qualité du sommeil et/ou la douleur sont également évaluées et présentent des résultats positifs pour le cannabis médical.

Tableau 4 : Caractéristiques des résultats des études évaluant le cannabis dans la spasticité

Spasticité					
Numéro NCT	Auteurs	Domaine thérapeutique	Objectif et critère de jugement principaux	Intervention	Résultats
NCT01776970	Nilo Riva	Spasticité chez les patients atteints de troubles neuromoteurs	Modification du score de l'échelle d'Ashworth modifiée	Sativex® Placebo 6 semaines	Scores de l'échelle d'Ashworth modifiée : - Sativex® : amélioration en moyenne de 0,11 (SD=0,48) - Placebo : détérioration en moyenne de 0,16 (SD=0,47) Estimation de l'effet ajusté = 0,32 IC 95 % : -0,57 ; -0,069 p=0,013
NCT01599234	C. Collin	Spasticité dans la Sclérose en Plaques	Changement du score moyen de spasticité sur l'échelle NRS 0-10	Sativex® Placebo 15 semaines	Changement moyen de spasticité sur population ITT : - Sativex® : diminution de 1,05 points - Placebo : diminution de 0.82 points. Différence de traitement estimée= -0,23 points p=0,219
NCT01610700	Derick T Wade	Sclérose en Plaques	Evaluation du score de Visual Analogue Scale (VAS) pour le symptôme le plus gênant de chaque patient : spasticité, spasmes, problèmes de vessie, tremblements ou douleur	Sativex® Placebo 10 semaines	Les patients sous traitement actif dont le symptôme principal était la spasticité ont montré une réduction significative de leur VAS par rapport au placebo. p=0,001 Aucune réduction significative pour les spasmes (p=0,464), les troubles vésicaux (p=0,408), la douleur (p=0,360) et les tremblements (p=0,810)

2.2.4 Troubles psychiatriques

Trois études évaluent le cannabis médical dans les troubles psychiatriques, plus précisément ici, dans le cas du Trouble Déficitaire de l'Attention et Hyperactivité (TDAH, NCT02249299), des Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC, NCT03274440) et des Troubles de Stress Post Traumatiques (TSPT, NCT02759185).

Il est intéressant de noter que les études sur les TOC et les TSPT concernent du cannabis sous forme de cigarette. Aucune de ces trois études n'a démontré une amélioration statistiquement significative des symptômes grâce à l'utilisation de cannabis médical.

Tableau 5 : Caractéristiques des résultats des études évaluant le cannabis dans les troubles psychiatriques

Troubles psychiatriques					
Numéro NCT	Auteurs	Domaine thérapeutique	Objectif et critère de jugement principaux	Intervention	Résultats
NCT02249299	Ruth E. Cooper	Trouble Déficitaire de l'Attention et Hyperactivité (TDAH)	Performance cognitive et niveau d'activité avec le QbTest	Sativex® Placebo 6 semaines	QbTest entre les deux groupes : IC 95% : -0,40 ; 0,07 p=0,16
NCT03274440	Reilly R. Kayser	Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC)	Evolution des symptômes avec l'échelle Yale Brown Compulsive Challenge (YBOCCS)	THC, CBD, placebo	YBOCCS entre les groupes traités et placebo : p=0.72
NCT02759185	Marcel O. Bonn-Miller	Troubles de Stress Post Traumatiques (TSPT)	Changement de la gravité des symptômes du TSPT en utilisant l'échelle Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5)	THC, CBD, placebo 3 semaines	Score total CAPS 5 entre les groupes traités et placebo : p =0 .15

2.2.5 Autres indications

Parmi les autres études publiées, une étude (NCT01812616) a été réalisée pour évaluer le cannabis dans les cancers plus particulièrement dans le cas du glioblastome, une des tumeurs du cerveau les plus courante chez l'adulte. Ainsi, l'incidence des treatment-emergent adverse events (TEAE) est évaluée après un an de traitement par Sativex® combiné à un traitement par temozolomide. L'incidence des TEAE est similaire dans les deux groupes mais les patients traités par le cannabis présentaient des TEAE plus sévères.

D'autre part, une étude (NCT01347762) concerne le domaine de l'addictologie et notamment la gestion de la dépendance au cannabis en instaurant un traitement à base de Cesamet®, aussi appelé Nabilone, dérivé synthétique du THC pendant 10 semaines. Cependant, aucune diminution significative de la consommation en cannabis n'a été retrouvée sur cette étude.

Enfin, une autre étude concernait les troubles digestifs et plus précisément la maladie de Crohn (NCT01826188). Dans cette étude, l'huile Avidekel® est évaluée sur une période de huit semaines. Le critère de jugement principal est défini comme une réduction de l'indice d'activité

de la maladie de Crohn (CDAI). Le CDAI un outil utilisé pour quantifier les symptômes des patients atteints de la maladie de Crohn. Il se compose de huit items qui prennent en compte les sept derniers jours du patient : nombre de selles liquides, douleurs abdominales, bien être général, autres manifestations (arthrites, uvéite...), traitement anti diarrhéique, hémocrite, poids et présence de masse abdominale (85). On retrouve alors une amélioration significative du CDAI dans le groupe traité par le cannabis médical.

Tableau 6 : Caractéristiques des résultats des études évaluant le cannabis dans les autres indications

Autres indications					
Numéro NCT	Auteurs	Domaine thérapeutique	Objectif et critère de jugement principaux	Intervention	Résultats
NCT01812616	Chris Twelves	Cancer	Fréquence et la sévérité des TEAE	Sativex® Placebo 12 mois	L'incidence des TEAE similaire dans les deux groupes TEAE plus sévères avec le Sativex®
NCT01347762	Kevin P. Hill	Dépendance au cannabis	Consommation de cannabis évaluée par la méthode d'entretien Timeline Followback (TLFB)	Nabilone Placebo 10 semaines	Moyenne de consommation de cannabis : Groupe traité : 2.55 ±0.86 sessions par jour Placebo : 3.14 ± 1.91 sessions par jour. p=0,29
NCT01826188	Dr Timna Naftali	Maladie de Crohn	Reduction de l'Index d'activité de la maladie de Crohn (CDAI)	Avidekel ® Placebo 8 semaines	Médiane du CDAI après 8 semaines : - Groupe traité =166 - Groupe placebo = 237 p = 0.038

2.2.6 Tolérance

Concernant la tolérance du cannabis lors de ces études, la plupart des événements indésirables retrouvés sont de sévérité légère à modérée. En effet, il n'y a que peu d'évènements indésirables graves et souvent non liés à la prise du médicament. Concernant les signes vitaux, on retrouve de manière sporadique et non systématique une élévation du rythme cardiaque.

Les événements indésirables les plus fréquents sont des vertiges, des nausées ou vomissements et de la somnolence. Puis on retrouve également de manière courante, des maux de têtes, de la fatigue, des confusions, de l'anxiété, une bouche sèche ou encore des pertes de mémoires.

On observe également qu'une période de titration est souvent prévue dans les essais permettant de trouver, pour chaque patient une dose avec le moins d'effet indésirable possible.

2.3 Evaluation qualitative des études cliniques des 10 dernières années

2.3.1 Design des études

Parmi les études sélectionnées, **82% (n=93) sont des études randomisées**. Seulement 18% (n=20) sont des études non randomisées.

D'autre part, **77% (n=87) des études sont en double aveugle** et 4% (n=5) en simple aveugle. Cependant, 19% (n=21) sont des essais en ouvert. (Figure 24)

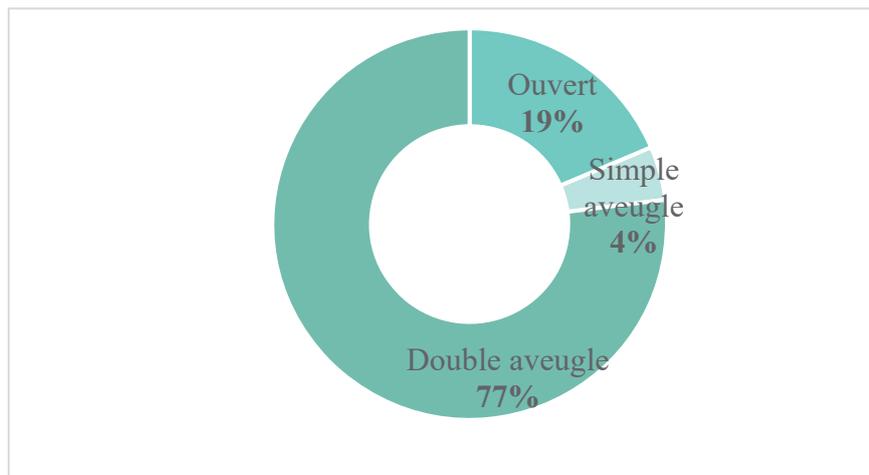


Figure 24 : Graphique présentant le pourcentage d'étude en ouvert ou en aveugle

De plus, 58% (n=65) des études sont en groupes parallèles et 25% (n=28) en essais cross over. Uniquement 18% (n=20) sont des études en simple groupe. (Figure 25)

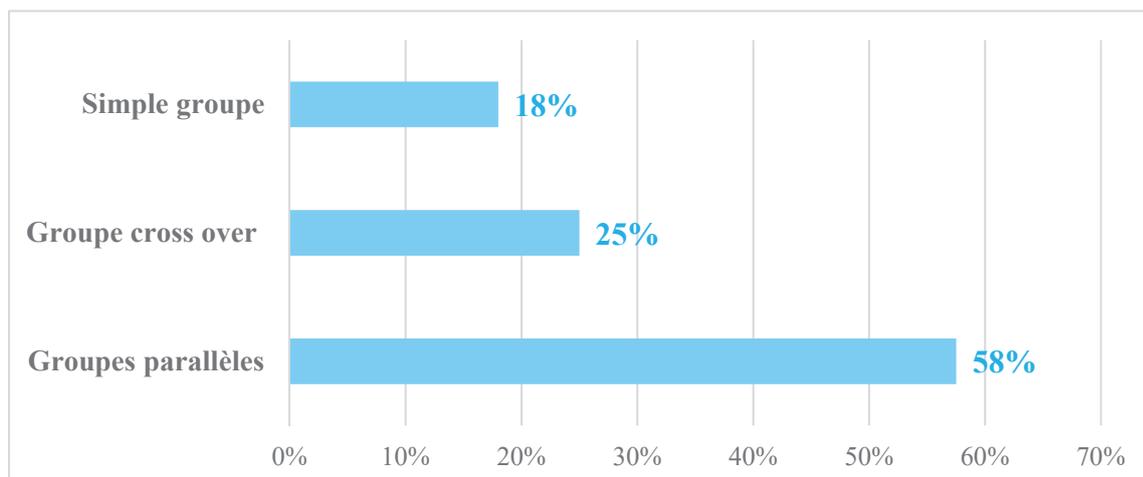


Figure 25 : Graphique présentant les différents design des études

De ce fait, 18% (n=20) sont des études sans groupe contrôle. Cependant, 62% (n=70) des études ont un groupe contrôle avec un placebo et 20% (n=23) des études présentent un comparateur comme contrôle. (Figure 26)

Il s'agit souvent de groupe avec une dose différente de cannabis mais certains essais présentent aussi des comparateurs tels que des opioïdes, des anti-inflammatoires ou des antispastiques.

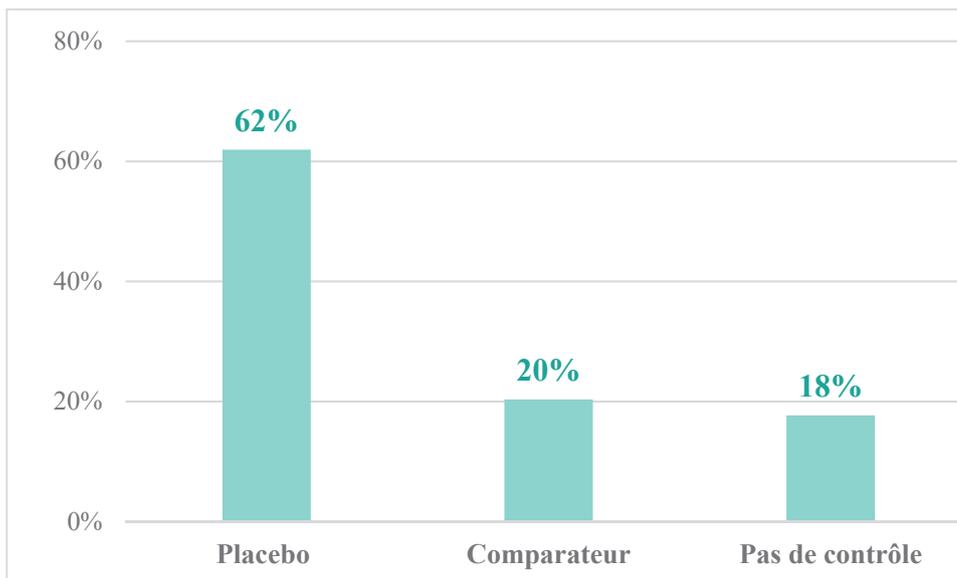


Figure 26 : Graphique présentant les comparateurs utilisés

2.3.2 Utilisation du RoB 2

Parmi les 113 études sélectionnées dans la base de données Clinicaltrial.gov, 22 études présentaient leurs résultats sous forme de publication sur 41 études classées comme clôturées sur Clinicaltrial.gov. On distingue alors pour la réalisation du RoB, les études en groupes parallèles des études en cross-over.

On retrouve donc, dans un premier temps, 16 études en groupes parallèles publiées.

De nombreuses études présentent des préoccupations sur le domaine 1 (biais découlant du processus de randomisation). Dans ces cas-là, il s'agissait souvent d'une description de randomisation incomplète. Par exemple, dans l'étude NCT01599234 il n'y a aucune information sur la gestion de la randomisation, notamment si elle est effectuée de manière dissimulée et au hasard bien que le tableau de répartition démographique ne suggère pas de déséquilibre entre les deux groupes.

D'autre part, trois études présentent des probables risques de biais sur le domaine 2 (biais dû à des déviations par rapport aux interventions prévues). Dans celui-ci, est évalué, entre autres, le maintien de l'aveugle lors de l'étude. En effet, dans ces trois études, il est indiqué que la majorité des patients inclus ont deviné dans quel groupe ils appartenaient. Par exemple, dans l'étude NCT02249299, 93% des patients traités ont compris qu'ils étaient dans le groupe avec le cannabis médical. De même, 85% des patients du groupe placebo ont su qu'ils n'avaient pas de traitement. Cette inefficacité de l'aveugle peut, en effet, poser des problématiques au niveau de l'évaluation du traitement et donc des potentiels biais.

Certaines études montrent aussi des préoccupations au niveau du domaine 3 (biais dû à des données manquantes). Dans le RoB, il est indiqué que la disponibilité des données pour environ 95% des patients est suffisante. Dans le cas de ces études, ce pourcentage est plus faible, avec des données manquantes potentiellement impactantes, ce qui représente un potentiel risque de biais.

Enfin, deux études présentent un potentiel risque au niveau du domaine 4 (biais dans la mesure du résultat) qui reflète les problématiques liées à la mesure du critère de jugement. En effet il s'agit des études où le groupe de randomisation a été deviné par les patients et où le critère de jugement était évalué par ces derniers. De ce fait, sachant dans quel groupe il appartient, le patient peut avoir une mesure biaisée du critère de jugement.

L'étude qui comporte le plus risque de biais le plus élevé est l'étude NCT01812616. En effet, la randomisation présentée est bien réalisée au hasard et de façon dissimulée. Cependant, l'article stipule qu'il y a un déséquilibre et une hétérogénéité entre les deux groupes créant un risque de biais notamment de sélection.

De plus, cette étude comporte un nombre de données manquantes élevé, pouvant affecter les résultats. Aucune analyse statistique n'est mise en place pour contrer ces données manquantes qui sont, pour la plupart, causées par une sortie prématurée de l'étude pour progression de la maladie. Ainsi, un risque de biais dans les résultats de l'étude, liés à ces données manquantes est présent. Enfin, de nombreuses analyses statistiques ont été réalisées sur les critères de jugement, pouvant ainsi augmenter le risque de biais des résultats.

Les résultats de l'analyse qualitative des études en groupe parallèle sont résumés ci-dessous dans la Figure 27. On remarque que le risque de biais global est plutôt faible à moyen.

Study ID	Indication	Experimental	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
NCT01604265	Pain	Sativex	NRS 11 pain	+	+	+	+	+	+
NCT01361607	Pain	Sativex	NRS pain score	!	+	!	+	+	!
NCT01424566	Pain	Sativex	NRS pain score	!	+	!	+	+	!
NCT01262651	Pain	Sativex	NRS pain score	!	+	!	+	+	!
NCT03604341	Pain	Dronabinol	NRS pain	+	+	+	+	+	+
NTC03693833	Pain	CBD	VAS pain	+	!	+	!	+	!
NCT03328676	Neurological disorders	Avidekel	CMAI	+	+	+	+	+	+
NCT01964547	Neurological disorders	Sativex	PASAT score	+	+	+	+	+	+
NCT01608217	Neurological disorders	THC	NPI	+	+	+	+	+	+
NCT01776970	Spasiticy	Sativex	Modified Ashworth Scale	+	+	+	+	+	+
NCT01599234	Spasiticy	Sativex	NRS spasiticy score	!	+	!	+	+	!
NCT01610700	Spasiticy	Sativex	VAS	+	+	+	+	+	+
NCT02249299	Psychiatric disorders	Sativex	QbTest	+	!	+	+	+	!
NCT01812616	Others	Sativex	TEAE incidence	!	+	!	+	-	-
NCT01347762	Others	Nabilone	Cannabis use	!	+	+	+	+	!
NCT01826188	Others	Avidekel	QOL and CDAI	+	!	+	!	+	!

Legend:

- + Low risk
- ! Some concerns
- High risk

- D1: Randomisation process*
- D2: Deviations from the intended interventions*
- D3: Missing outcome data*
- D4: Measurement of the outcome*
- D5: Selection of the reported result*

Figure 27 : Résultats du RoB pour les essais en groupes parallèles

Concernant les études en groupes cross-over, on retrouve six études publiées. L'ensemble des études en cross-over présente un risque de biais plutôt modéré. En effet, une seule étude (NCT01555983) présente un risque élevé de biais. En raison du grand nombre de tests statistiques réalisés dans cette étude, il convient de reconnaître la possibilité d'un taux d'erreur élevé et donc un risque élevé de biais au niveau de ces résultats. Les résultats de l'analyse qualitative des études en groupe croisés sont résumés ci-dessous dans la Figure 28.

Concernant le domaine 1 lié à la randomisation et le domaine S spécifique aux essais en cross-over, toutes les études présentent un risque de biais faible. La randomisation est décrite de manière correcte et les effets de période et de carryover sont pris en compte.

Cependant, deux études montrent un probable risque de biais sur le domaine 2 lié au double aveugle et à l'analyse utilisée pour estimer l'effet du traitement. En effet, l'étude NCT01771731 présente une analyse Per Protocole des résultats de l'étude, ce qui est considéré comme inapproprié dans la guideline du RoB. L'étude NCT02759185, quant à elle, présente un taux d'échec du double aveugle assez important. En effet, 60% des patients du groupe placebo ont deviné qu'ils étaient affectés à un traitement inactif tandis que 100% des patients des groupes THC ou CBD+THC ont deviné avec exactitude qu'ils étaient dans une condition active. De ce fait, par cette connaissance élevée du groupe d'intervention, l'évaluation du critère de jugement, donnée par le domaine 4, présente aussi un risque de biais.

Enfin deux études présentent un risque modéré de biais sur le domaine 5 lié aux résultats sélectionnés. Dans ces cas-là, de nombreuses analyses statistiques ont été réalisées sur les critères de jugement, pouvant créer un biais dans l'analyse des résultats.

Study ID	Indication	Experimental	Outcome	D1	DS	D2	D3	D4	D5	Overall
NCT01606189	Pain	Sativex	Pain scale	+	+	+	+	+	+	+
NCT01555983	Pain	THC	Pain scale	+	+	+	+	+	-	-
NCT01771731	Pain	THC/CBD	VAS pain	+	+	!	+	+	!	!
NCT01502046	Neurological disorders	Sativex	UHDRs	+	+	+	+	+	+	+
NCT03274440	Psychiatric disorders	THC/CBD	Self rated OCD scale	+	+	+	+	+	!	!
NCT02759185	Psychiatric disorders	THC/CBD	CAPS5 score	+	+	!	+	!	+	!

Legend:

- + Low risk
- ! Some concerns
- High risk

- D1: Randomisation process*
- DS: Bias arising from period and carryover effects*
- D2: Deviations from the intended interventions*
- D3: Missing outcome data*
- D4: Measurement of the outcome*
- D5: Selection of the reported result*

Figure 28 : Résultats du RoB pour les essais en groupe cross-over

3 Discussion

3.1 Discussion des principaux résultats

Depuis 2010, nous observons une augmentation globale des études concernant le cannabis à usage médical. La plupart des études ont été réalisées par le Canada ou les Etats-Unis qui font partie des pays ayant légalisé le cannabis à usage médical voir même à usage récréatif. Aucune étude n'est réalisée en France ce qui peut s'expliquer par une réglementation complexe mais aussi une politique de répression stricte.

Les indications les plus représentées sont les douleurs, les troubles neurologiques et également la spasticité ce qui correspond aux indications majeures des médicaments à base de cannabis actuellement commercialisés. Cette répartition est également cohérente avec les indications choisies par l'ANSM pour l'expérimentation. Elles sont également de plus en plus variées au fil des années avec l'émergence de nouveaux domaines thérapeutiques (troubles psychiatriques, addictologie...) témoignant de l'intérêt croissant de la recherche envers le cannabis à visée médicale.

Concernant les dosages, on retrouve une majorité d'étude avec du THC qu'il soit seul ou dominant. On remarque cependant qu'une grande part des études utilisent des combinaisons avec du THC et du CBD (qu'elles soient CBD dominantes, THC dominantes ou à doses équivalentes) montrant le souhait d'essayer de garantir une efficacité tout en limitant les effets indésirables du THC.

On retrouve également peu d'études avec un cannabis fumé sous forme de cigarette témoignant de la volonté de différencier le cannabis à usage récréatif de celui à usage médical. La voie orale est privilégiée. Bien que 13% des études présentent du cannabis vaporisé, il s'agit d'une méthode de combustion plus douce pour les voies pulmonaires que la cigarette.

D'autre part, on retrouve une majorité d'études en double aveugle, randomisées et contrôlées témoignant d'un design méthodologiquement rigoureux et correct et d'une volonté de fournir des résultats fiables. Le risque de biais est globalement modéré avec une majorité de préoccupation au niveau de la gestion du double aveugle et des données manquantes. Cela peut s'expliquer par le fait que de nombreux patients, dans ces pathologies, ont déjà consommé du cannabis et en connaissent les effets attendus et indésirables. Certaines études souhaitaient également des consommateurs de cannabis car la méthode de vaporisation est, dans certains cas spécifique et donc potentiellement plus facile à expliquer et à assimiler pour ces patients-là,

garantissant une concentration du produit homogène entre les groupes. Le plus fort risque de biais évalué vient de la multiplicité des tests statistiques, sur différents critères de jugement.

Enfin, on constate des résultats non univoques concernant l'efficacité du cannabis médical notamment dans les douleurs. En effet, d'après la démarche MAGIC Evidence Ecosystem Foundation, une recommandation faible est témoignée pour le cannabis médical et son utilisation dans les douleurs chroniques qu'elles soient cancéreuses ou non. (86)

3.2 Forces de l'étude

D'une part, le recueil des données ainsi que les analyses quantitatives et qualitatives ont été réalisés, dans un premier temps, en binôme permettant un double contrôle des données. Puis afin de réaliser cette thèse, de nouveaux passages ont été réalisés avec une vérification des données et une recherche supplémentaire des publications évitant ainsi les oublis ou les erreurs. L'analyse, réalisée par des tableaux et formules Excel, a permis d'éviter toute erreur de calculs.

D'autre part, clinicaltrials.gov est une base de données exhaustive reconnue internationalement. En effet, il s'agit d'une des bases de données la plus complète sur les essais cliniques dans le monde. De ce fait, nous avons pu travailler sur des données internationales avec un nombre d'essais cliniques conséquents et représentatifs.

De plus, le RoB est une échelle reconnue internationalement et utilisée dans de nombreuses études pour évaluer les biais. La Cochrane fournit également un algorithme Excel pour entrer directement les réponses aux questions de signalisation permettant ainsi d'aider à l'évaluation de chaque domaine ainsi que de créer de manière automatique le tableau résumé des données. Ainsi, grâce à cet outil, les résultats de chaque domaine ont été générés de manière automatique garantissant la fiabilité de l'évaluation et le respect de la guideline.

D'après mes recherches, aucune étude similaire n'a été réalisée en recherchant et analysant ce panel de données (dosage, mode d'administration...) sur l'utilisation du cannabis durant une période si large. La plupart des études réalisées se concentrent sur les indications, la législation des pays réalisant les essais ou bien le risque de biais dans des domaines thérapeutiques précis. De ce fait, cette étude permet une vision d'ensemble large sur l'utilisation du cannabis thérapeutique et de la qualité de ces études.

3.3 Limites et perspectives

L'étude réalisée présente quelques limites. En effet, dans un premier temps, l'outil de la Cochrane présente des questions très subjectives avec une évaluation parfois différente selon les utilisateurs.

De plus, 22 études ont été publiées parmi les 41 études classées comme clôturées sur clinicaltrials.gov ce qui représente une proportion faible pouvant biaiser les résultats. Il serait intéressant de refaire une analyse qualitative une fois un plus grand nombre d'études publiées et ainsi obtenir une vue globale plus juste de la qualité des études.

Concernant l'analyse de l'efficacité et de la tolérance du cannabis, il s'agit d'une analyse uniquement descriptive sans statistique associée. La valeur de cette analyse est donc faible et on ne peut conclure de manière précise sur l'efficacité du cannabis dans ces domaines. Il serait intéressant de compléter cette étude avec une méta-analyse qui pourrait prendre un compte un plus grand nombre d'études publiées dans chaque domaine thérapeutique. Des analyses statistiques associées et appropriées d'hétérogénéité et/ou de sensibilité associées, si besoin, pourraient permettre d'obtenir des résultats plus probants et précis. Dans la littérature, plusieurs méta analyses ont été effectuées notamment sur la douleur (J. Aviram et al, 2017 et Li Wang et al, 2021), les troubles du sommeil (AminiLari M. et al, 2022) ou encore sur la spasticité, la dépression et les troubles anxieux (Whiting P et al, 2015).

Il en va de même pour la tolérance et la fréquence des événements indésirables qui seraient analysés de manière plus appropriée.

4 Conclusion

Pour conclure sur le projet, on observe une augmentation constante des essais cliniques dans des indications de plus en plus variées avec un élargissement des domaines de recherche. Malgré les différentes limites de la mise en place d'essais cliniques sur le cannabis médical, ceux-ci présentent une qualité méthodologique correcte avec un risque de biais assez modéré pouvant garantir la fiabilité des résultats.

CONCLUSIONS GENERALES

THESE SOUTENUE PAR Mme LAUNE Manon

Les avancées des dernières années sur le cannabis, plus particulièrement sur le THC, le CBD et le système endocannabinoïde ont apporté des précisions et des pistes de recherche en termes de connaissances scientifiques et d'application médicale.

Cependant, avant d'être vu comme un médicament, le cannabis est considéré comme une drogue aux yeux de certaines lois. C'est pourquoi, les réglementations concernant les produits à base de cannabis sont variées et différentes en fonction des pays ; certains ayant légalisé l'usage médical mais aussi récréatif du cannabis, d'autres interdisant totalement son utilisation.

En France, ces deux types d'usages sont prohibés mais l'ANSM, par la mise en place d'une expérimentation nationale, affirme son intention de développer les données françaises sur le cannabis médical et ouvre la voie de son utilisation dans certaines pathologies.

Mettre à disposition des patients, des médicaments de qualité pharmaceutique, de manière sécurisée et contrôlée, paraît alors indispensable. La place des essais cliniques dans ce processus est primordiale. Une bonne qualité méthodologique et un design rigoureux sont nécessaires pour pouvoir conclure à des résultats fiables mais peuvent s'avérer difficile à mettre en place dans le cas du cannabis (double aveugle, odeur etc...).

L'étude réalisée dans cette thèse montre l'évolution des essais cliniques ainsi que leur qualité au cours des dix dernières années. Les indications sont de plus en plus variées montrant les évolutions scientifiques autour du cannabis.

Malgré les difficultés liées à la mise en place des essais sur le cannabis médical, la qualité méthodologique des études est plutôt bonne et leurs résultats présentent un risque de biais modéré permettant de garantir la fiabilité des données présentées.

Les essais cliniques sont essentiels dans ce processus de mise sur le marché et représente une preuve irréfutable concernant l'efficacité du cannabis ou non, s'ils présentent une méthodologie rigoureuse. C'est pourquoi, la poursuite de la recherche, autour du cannabis médical, qu'elle soit clinique mais également expérimentale est nécessaire.

Le Président de la thèse,
Professeur Luc ZIMMER

Vu et permis d'imprimer, le 6 février 2023

Professeur Luc ZIMMER
CERMEP - imagerie du vivant
Groupement Hospitalier Est
59 boulevard Pinet
69677 BRON Cedex



Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie
Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,
Professeur C.DUSSART



Bibliographie

1. Schilling S, Melzer R, McCabe PF. Cannabis sativa. *Curr Biol.* 6 janv 2020;30(1):R8-9.
2. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol.* 5 déc 2018;227:300-15.
3. Pattnaik F, Nanda S, Mohanty S, Dalai AK, Kumar V, Ponnusamy SK, et al. Cannabis: Chemistry, extraction and therapeutic applications. *Chemosphere.* 1 févr 2022;289:133012.
4. Hartsel JA, Eades J, Hickory B, Makriyannis A. Chapter 53 - Cannabis sativa and Hemp. In: Gupta RC, éditeur. *Nutraceuticals* [Internet]. Boston: Academic Press; 2016 [cité 13 oct 2022]. p. 735-54. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012802147700053X>
5. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* juin 2021;6(6):607-15.
6. Launay MCV. Le cannabis thérapeutique: état des lieux et mise en place en France. :141.
7. Duggan PJ. The Chemistry of Cannabis and Cannabinoids. *Aust J Chem.* 18 mars 2021;74(6):369-87.
8. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences.* janv 2004;20(1):45-53.
9. Le cannabis, son Δ^9 -tétrahydrocannabinol/THC et le système endocannabinoïde. *Presse Médicale Form.* 1 sept 2020;1(3):264-70.
10. Leleu-Chavain N, Biot C, Chavatte P, Millet R. Du cannabis aux agonistes CB2 sélectifs : molécules aux nombreuses vertus thérapeutiques. *Med Sci MS.* 1 janv 2013;
11. Desroches J, Rôle et implication du système cannabinoïde dans la modulation périphérique de la douleur inflammatoire et neuropathique. Thèse. 2013 [Internet]. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/11170/Desroches_Julie_2013_these.pdf?sequence=2
12. Le système de signalisation endocannabinoïde: structure, fonction, pharmacologie. *Douleurs Éval - Diagn - Trait.* 1 avr 2021;22(2):53-67.
13. Lauwagie S. Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes - Cannabinoids and pharmacology of cannabinoid receptors. *P Harmacologie.* 2006;20:11.
14. Enns LC, Ladiges W. Protein kinase A signaling as an anti-aging target. *Ageing Res Rev.* juill 2010;9(3):269-72.
15. Gaborit B, Andreelli F. Le système endocannabinoïde : de la physiologie aux potentialités thérapeutiques. *Sang Thromb Vaiss.* 1 mars 2008;20(3):129-36.
16. Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, Hashimotodani Y. Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron.* 4 oct 2012;76(1):70-81.
17. HumanPhysiology.Academy. Synapse. 2014-2015 [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <http://humanphysiology.academy/Neurosciences%202015/Chapter%201/P.1.3p%20nonvesicular.html>

18. Brock T. Cannabinoid Signaling. 2008 [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.caymanchem.com/news/cannabinoid-signaling>
19. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*. oct 2019;17(10):974-89.
20. Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in Humans—The Quest for Therapeutic Targets. *Pharmaceuticals*. 21 mai 2012;5(5):529-52.
21. Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *Int J Mol Sci*. 31 août 2021;22(17):9472.
22. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov*. sept 2004;3(9):771-84.
23. Maldonado R, Cabañero D, Martín-García E. The endocannabinoid system in modulating fear, anxiety, and stress. *Dialogues Clin Neurosci*. sept 2020;22(3):229-39.
24. Crippa JA, Guimarães FS, Campos AC, Zuardi AW. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Front Immunol*. 2018;9:2009.
25. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 1 sept 2020;161(9):1976-82.
26. UE 3.13 Douleur 1 Bases neurophy 040219.pdf - 3ème année de Pharmacie 2018-2019 - UE 3.13 Douleur 1 Bases neurophy 040219.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://clarolineconnect.univ-lyon1.fr/resource/open/file/2417160>
27. Woodhams SG, Chapman V, Finn DP, Hohmann AG, Neugebauer V. The cannabinoid system and pain. *Neuropharmacology*. 15 sept 2017;124:105-20.
28. Beaulieu P, Rice ASC. Pharmacologie des dérivés cannabinoïdes : applications au traitement de la douleur ? *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 juin 2002;21(6):493-508.
29. INSERM. Effets comportementaux et antinociceptifs des cannabinoïdes. [expcol_2001_cannabis_12ch.pdf](https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/expcol_2001_cannabis_12ch.pdf) [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/expcol_2001_cannabis_12ch.pdf
30. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. janv 2020;16(1):9-29.
31. Basavarajappa BS, Shivakumar M, Joshi V, Subbanna S. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *J Neurochem*. sept 2017;142(5):624-48.
32. Cooray R, Gupta V, Suphioglu C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Mol Neurobiol*. nov 2020;57(11):4878-90.
33. Cheung KAK, Peiris H, Wallace G, Holland OJ, Mitchell MD. The Interplay between the Endocannabinoid System, Epilepsy and Cannabinoids. *Int J Mol Sci*. 2 déc 2019;20(23):E6079.
34. Chiurchiù V, van der Stelt M, Centonze D, Maccarrone M. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation in multiple sclerosis: Clues for other neuroinflammatory diseases. *Prog Neurobiol*. 1 janv 2018;160:82-100.
35. Obradovic I. Cannabis : état des lieux des législations européennes sur l'usage. *Psychotropes*.

25 oct 2016;23:61.

36. Convention unique sur les stupéfiants [Internet]. Nations Unies : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/fr/treaties/single-convention.html](http://www.unodc.org/unodc/fr/treaties/single-convention.html)
37. Une commission des Nations Unies reclassifie le cannabis, qui reste toutefois toujours considéré comme nocif [Internet]. ONU Info. 2020 [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://news.un.org/fr/story/2020/12/1083712>
38. AFP S et A avec. Ces pays qui autorisent le cannabis médical [Internet]. Sciences et Avenir. 2019 [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-cannabis-medical-autorise-dans-une-trentaine-de-pays_138585
39. Gouvernement du Canada M de la J. Légalisation et réglementation du cannabis [Internet]. 2016 [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.justice.gc.ca/fra/jp-cj/cannabis/>
40. Obradovic I. Législation relative à l'usage et à la détention de cannabis : définitions et état des lieux en Europe. :10.
41. La légalisation du cannabis dans le monde. Le Monde.fr [Internet]. 7 févr 2020 [cité 7 nov 2022]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/international/article/2020/02/07/la-legalisation-du-cannabis-dans-le-monde_6028796_3210.html
42. BERNARD A. Quel pays consomme le plus de cannabis ? [Internet]. Newsweed. 2017 [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/pays-consommateur-cannabis/>
43. Le cannabis reste la drogue la plus consommée en France, selon une étude [Internet]. LEFIGARO. 2021 [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/flash-actu/le-cannabis-reste-la-drogue-la-plus-consommee-en-france-selon-une-etude-20211202>
44. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants.
45. Décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives à l'interdiction d'opérations portant sur le cannabis ou ses dérivés - Légifrance [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000027513604>
46. SATIVEX (delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol), analgésique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1775578/fr/sativex-delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol-analgésique
47. Muriel. Sativex : Prix sous Ordonnance et Remboursement, Acheter en Ligne Laboratoire Amirall [Internet]. Bistrot CBD. 2021 [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.bistrotcbd.com/blog/sativex-2/>
48. Dossier thématique - Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentati - ANSM [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
49. Décret n° 2022-194 du 17 février 2022 relatif au cannabis à usage médical. 2022-194 févr 17, 2022.
50. Forbes. La France se lance dans l'industrie du cannabis médical [Internet]. Forbes France. 2022 [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.forbes.fr/politique/la-france-se-lance-dans-lindustrie-du-cannabis-medical/>

51. Dossier thématique - Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentati - ANSM [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
52. Dossier thématique - Conditions de sécurisation de l'expériment - ANSM [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/conditions-de-securisation-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
53. Évènement - Comité Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis - ANSM [Internet]. [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-suivi-de-lexperimentation-francaise-de-lusage-medical-du-cannabis-18>
54. Louis DELATRONCHETTE. ENTRETIEN. À Clermont-Ferrand, une expérimentation en cours sur le cannabis médical [Internet]. Ouest-France.fr. 2023 [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/societe/cannabis/entretien-a-clermont-ferrand-une-experimentation-en-cours-sur-le-cannabis-medical-6f184634-924a-11ed-9c72-b4529e396535>
55. La douleur neuropathique, un exemple de douleur-maladie - TedX - Nicolas Authier [Internet]. [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: https://www.youtube.com/clip/Ugkxau9aG_tjZwUw0Wme8lG4M7uvgiVzA9g4
56. Persohn E. L'expérimentation du cannabis médical [Internet]. Stilla laboratoire. 2022 [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.stilla-laboratoire.com/actualites/la-commission-des-affaires-sociales-adopte-la-prolongation-de-lexperimentation-du-cannabis-medical/>
57. Nationale A. Financement de la sécurité sociale pour 2023 (no 274) Amendement n°AS1650 [Internet]. Assemblée nationale. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/amendements/0274/CIION-SOC/AS1650>
58. Autorisation - Minigraphie [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=64631416>
59. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242579.htm>
60. ATU/RTU - Dronabinol - ANSM [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/dronabinol-usp>
61. Autorisation - Minigraphie [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=61680130>
62. ATU/RTU - Epidyolex - ANSM [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/epidyolex>
63. Acomplia® : suspension de l'autorisation de mise sur le marché - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Acomplia-R-suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-Communique>
64. Cesamet - Utilisations, Effets secondaires, Interactions - salutbonjour.ca [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://ressourcessante.salutbonjour.ca/drug/getdrug/cesamet>
65. Qu'est-ce qu'un essai clinique ? | Hospices Civils de Lyon [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/quest-ce-quun-essai-clinique>
66. Pezel T, Bourrillon A. Réussite à la LCA : pour le nouveau concours ECNi. 2e édition [revue et

augmentée]. De Boeck-Estem; 2015.

67. La_lecture_critique_des_essais_cliniques.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/La_lecture_critique_des_essais_cliniques.pdf
68. IDBC. Les facteurs de confusion [Internet]. IDBC. 2019 [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.idbc.fr/les-facteurs-de-confusion/>
69. Kohro T, Yamazaki T. Cardiovascular clinical trials in Japan and controversies regarding prospective randomized open-label blinded end-point design. *Hypertens Res.* févr 2009;32(2):109-14.
70. Recherche clinique et épidémiologique - Définition [Internet]. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: https://fad.univ-lorraine.fr/pluginfile.php/23863/mod_resource/content/2/co/Definition_1.html
71. National Academies of Sciences E, Division H and M, Practice B on PH and PH, Agenda C on the HE of MAER and R. Challenges and Barriers in Conducting Cannabis Research [Internet]. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. National Academies Press (US); 2017 [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425757/>
72. Challenges for Clinical Cannabis and Cannabinoid Research in the United States | JNCI Monographs | Oxford Academic [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jncimono/article/2021/58/114/6446199?login=false>
73. Cannabis et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/cannabis/>
74. Grotenhermen F. Cannabis en médecine: un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Sélestat: Éd. Indica; 2009.
75. Le Cannabis [Internet]. [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/le-cannabis>
76. Canada S. Effets du cannabis sur la santé [Internet]. 2018 [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/effets-sante/effets.html>
77. Russo EB. Current Therapeutic Cannabis Controversies and Clinical Trial Design Issues. *Front Pharmacol* [Internet]. 2016 [cité 7 janv 2023];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2016.00309>
78. Casarett D. The Achilles Heel of Medical Cannabis Research—Inadequate Blinding of Placebo-Controlled Trials. *JAMA Intern Med.* 1 janv 2018;178(1):9-10.
79. Advanced Search - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 9 déc 2022]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced?cond=&term=&cntry=&state=&city=&dist=>
80. Cochrane. Qui sommes nous ? [Internet]. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.cochrane.org/fr/about-us>
81. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials | Cochrane Bias [Internet]. [cité 12 déc 2022]. Disponible sur: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>

82. Cochrane. ROB 2.0 Guidance parallel trial. 22 aout2019. RoB_2.0_guidance_parallel_trial.pdf [Internet]. Google Docs. [cité 12 déc 2022]. Disponible sur: https://drive.google.com/file/d/19R9savfPdCHC8XLz2iiMvL_711PJERWK/view?usp=drive_open&usp=embed_facebook
83. Cochrane. ROB 2.0 Guidance cross over trial. 18 mar 2021. RoB_2_guidance_crossover_trial.pdf [Internet]. Google Docs. [cité 12 déc 2022]. Disponible sur: https://drive.google.com/file/d/11LFgCuDpWk5-BvBNbHtNzbJv5-qVpTWb/view?usp=sharing&usp=embed_facebook
84. May S, Serpell M. Diagnosis and assessment of neuropathic pain. F1000 Med Rep. 14 oct 2009;1:76.
85. Crohn's disease activity index (CDAI) ou score de Best [Internet]. CREGG. 2012 [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/scores-de-la-maladie-de-crohn/crohn-s-disease-activity-index-cdai-ou-score-de-best/>
86. Busse JW, Vankrunkelsven P, Zeng L, Heen AF, Merglen A, Campbell F, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. BMJ. 8 sept 2021;374:n2040.

Annexe 1 : Fiche d'aide aux réponses du RoB pour les groupes parallèles

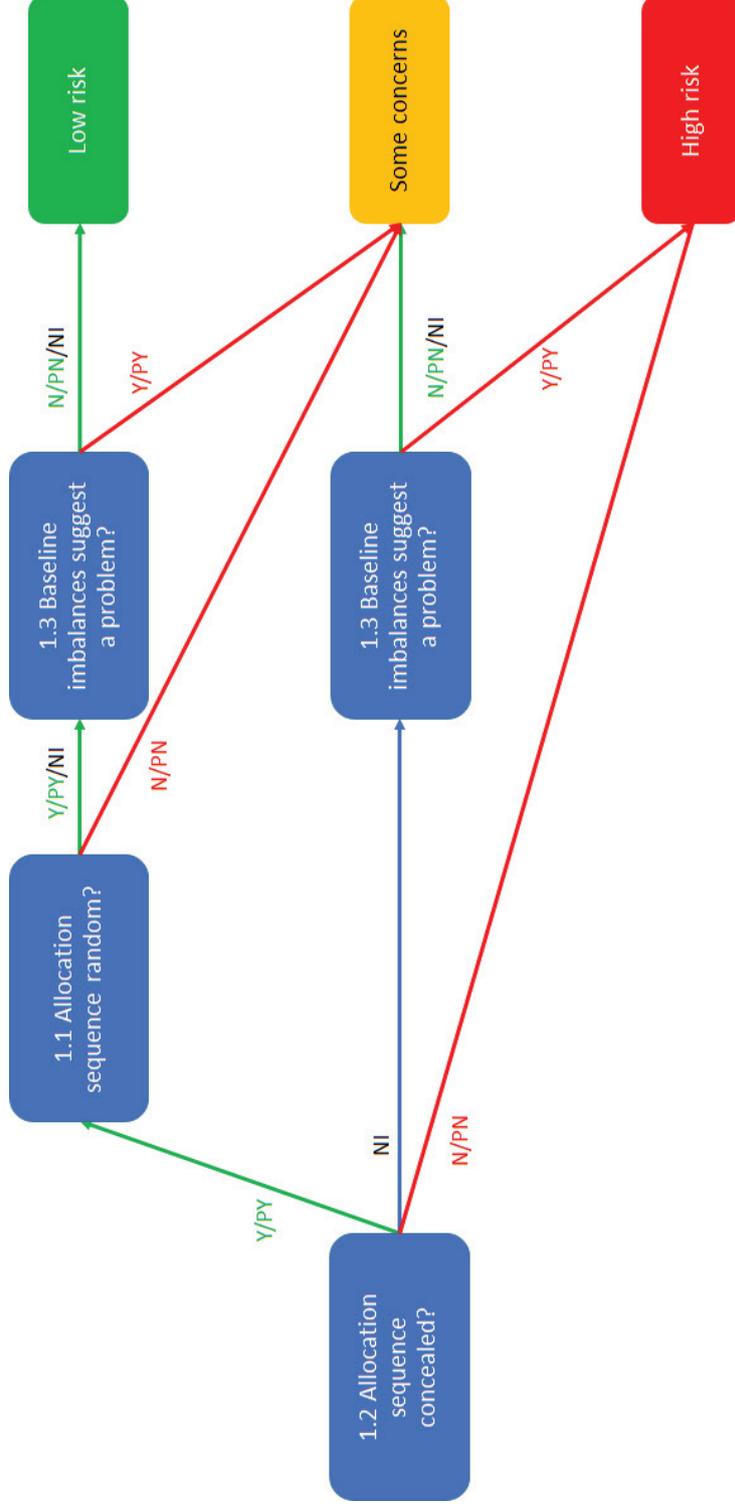
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Elaboration	Response options
<p>1.1 Was the allocation sequence random?</p>	<p>Answer 'Yes' if a random component was used in the sequence generation process. Examples include computer-generated random numbers; reference to a random number table; coin tossing; shuffling cards or envelopes; throwing dice; or drawing lots. Minimization is generally implemented with a random element (at least when the scores are equal), so an allocation sequence that is generated using minimization should generally be considered to be random.</p> <p>Answer 'No' if no random element was used in generating the allocation sequence or the sequence is predictable. Examples include alternation; methods based on dates (of birth or admission); patient record numbers; allocation decisions made by clinicians or participants; allocation based on the availability of the intervention; or any other systematic or haphazard method.</p> <p>Answer 'No information' if the only information about randomization methods is a statement that the study is randomized.</p> <p>In some situations a judgement may be made to answer 'Probably no' or 'Probably yes'. For example, , in the context of a large trial run by an experienced clinical trials unit, absence of specific information about generation of the randomization sequence, in a paper published in a journal with rigorously enforced word count limits, is likely to result in a response of 'Probably yes' rather than 'No information'. Alternatively, if other (contemporary) trials by the same investigator team have clearly used non-random sequences, it might be reasonable to assume that the current study was done using similar methods.</p>	<p><u>Y</u>/<u>PY</u>/<u>PN</u>/<u>N</u>/<u>NI</u></p>

<p>1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?</p>	<p>Answer 'Yes' if the trial used any form of remote or centrally administered method to allocate interventions to participants, where the process of allocation is controlled by an external unit or organization, independent of the enrolment personnel (e.g. independent central pharmacy, telephone or internet-based randomization service providers).</p> <p>Answer 'Yes' if envelopes or drug containers were used appropriately. Envelopes should be opaque, sequentially numbered, sealed with a tamper-proof seal and opened only after the envelope has been irreversibly assigned to the participant. Drug containers should be sequentially numbered and of identical appearance, and dispensed or administered only after they have been irreversibly assigned to the participant. This level of detail is rarely provided in reports, and a judgement may be required to justify an answer of 'Probably yes' or 'Probably no'.</p> <p>Answer 'No' if there is reason to suspect that the enrolling investigator or the participant had knowledge of the forthcoming allocation.</p>	<p><u>Y/PY/PN/N/NI</u></p>
---	---	----------------------------

<p>1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?</p>	<p><i>Note that differences that are compatible with chance do not lead to a risk of bias. A small number of differences identified as ‘statistically significant’ at the conventional 0.05 threshold should usually be considered to be compatible with chance.</i></p> <p>Answer ‘No’ if no imbalances are apparent or if any observed imbalances are compatible with chance.</p> <p>Answer ‘Yes’ if there are imbalances that indicate problems with the randomization process, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) substantial differences between intervention group sizes, compared with the intended allocation ratio; or (2) a substantial excess in statistically significant differences in baseline characteristics between intervention groups, beyond that expected by chance; or (3) imbalance in one or more key prognostic factors, or baseline measures of outcome variables, that is very unlikely to be due to chance and for which the between-group difference is big enough to result in bias in the intervention effect estimate. <p>Also answer ‘Yes’ if there are other reasons to suspect that the randomization process was problematic:</p> <ul style="list-style-type: none"> (4) excessive similarity in baseline characteristics that is not compatible with chance. <p>Answer ‘No information’ when there is no <i>useful</i> baseline information available (e.g. abstracts, or studies that reported only baseline characteristics of participants in the final analysis).</p> <p>The answer to this question should not influence answers to questions 1.1 or 1.2. For example, if the trial has large baseline imbalances, but authors report adequate randomization methods, questions 1.1 and 1.2 should still be answered on the basis of the reported adequate methods, and any concerns about the imbalance should be raised in the answer to the question 1.3 and reflected in the domain-level risk-of-bias judgement.</p> <p>Trialists may undertake analyses that attempt to deal with flawed randomization by controlling for imbalances in prognostic factors at baseline. To remove the risk of bias caused by problems in the randomization process, it would be necessary to know, and measure, all the prognostic factors that were imbalanced at baseline. It is unlikely that all important prognostic factors are known and measured, so such analyses will at best reduce the risk of bias. If review authors wish to assess the risk of bias in a trial that controlled for baseline imbalances in order to mitigate failures of randomization, the study should be assessed using the ROBINS-I tool.</p> <p>See algorithm.</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>
<p>Risk-of-bias judgement</p>		<p>Low / High / Some concerns</p>

Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
---	---	--



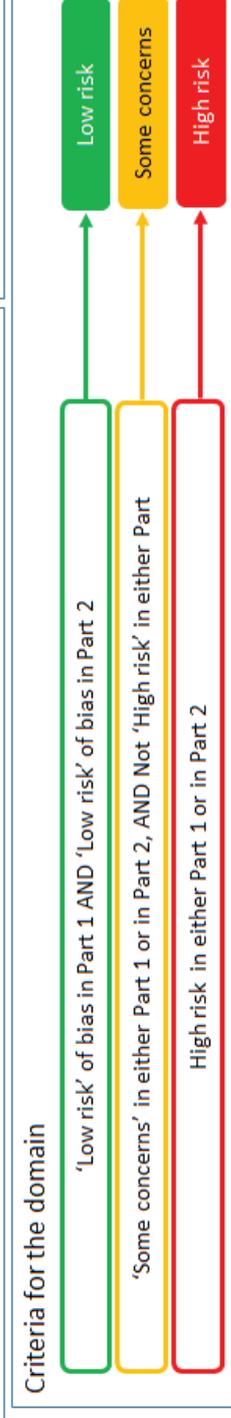
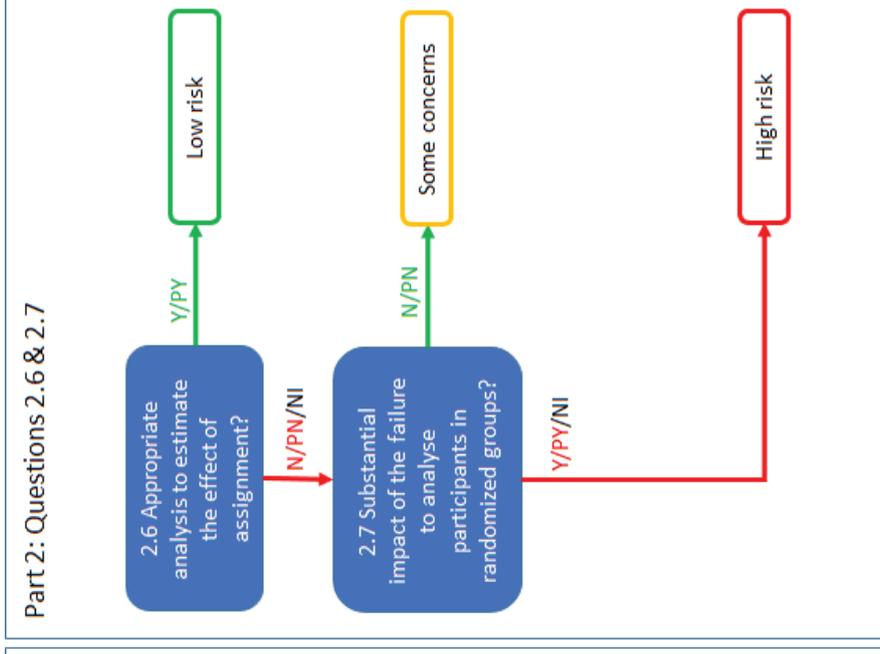
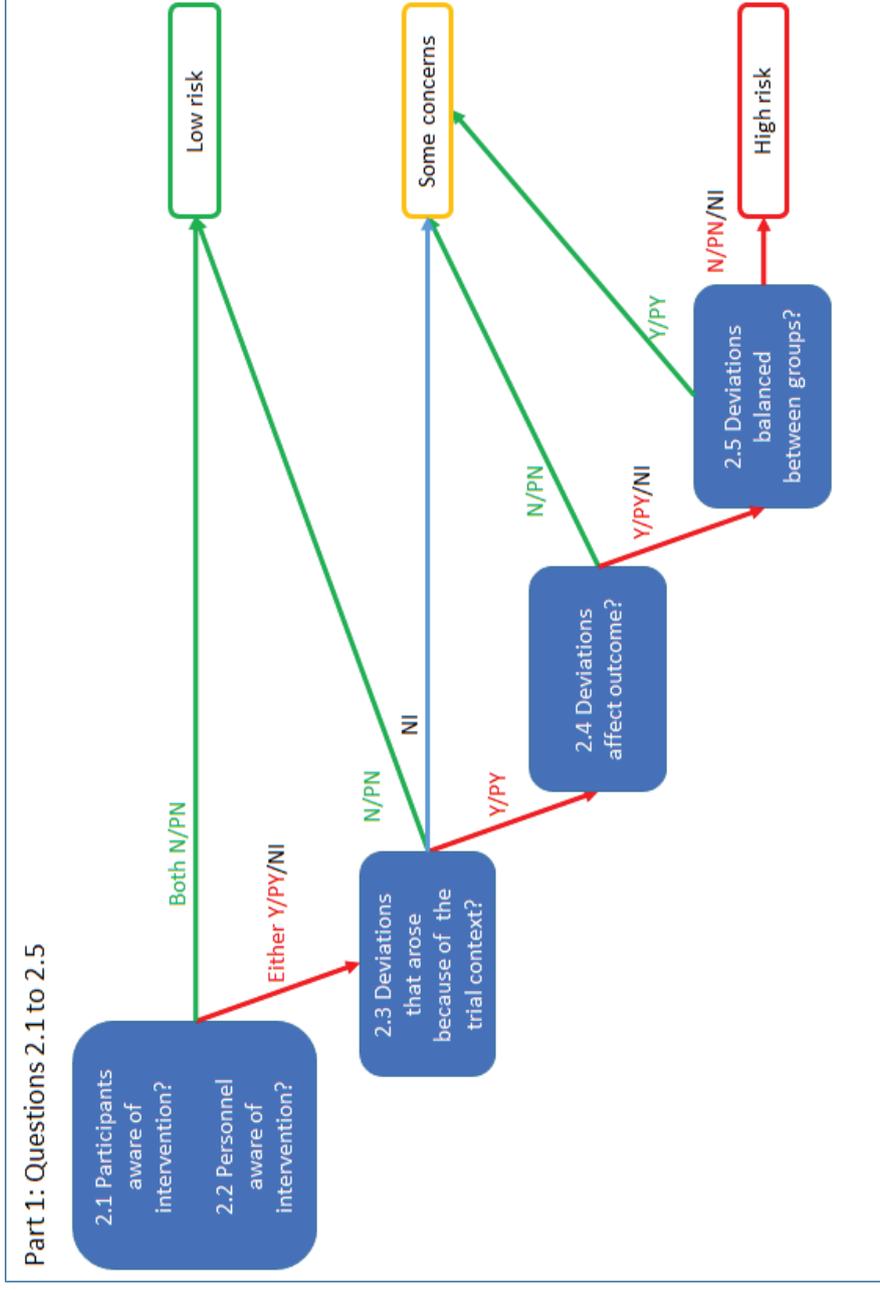
Algorithm for suggested judgement of risk of bias arising from the randomization process

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

Signalling questions	Elaboration	Response options
<p>2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?</p>	<p>If participants are aware of their assigned intervention it is more likely that health-related behaviours will differ between the intervention groups. Blinding participants, most commonly through use of a placebo or sham intervention, may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that they knew to be specific to one of the interventions, answer this question 'Yes' or 'Probably yes'.</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>
<p>2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?</p>	<p>If carers or people delivering the interventions are aware of the assigned intervention then its implementation, or administration of non-protocol interventions, may differ between the intervention groups. Blinding may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that carers or people delivering the interventions knew to be specific to one of the interventions, answer question 'Yes' or 'Probably yes'. If randomized allocation was not concealed, then it is likely that carers and people delivering the interventions were aware of participants' assigned intervention during the trial.</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>

<p>2.3. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?</p>	<p>For the effect of assignment to intervention, this domain assesses problems that arise when changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol arose because of the trial context. We use the term trial context to refer to effects of recruitment and engagement activities on trial participants and when trial personnel (carers or people delivering the interventions) undermine the implementation of the trial protocol in ways that would not happen outside the trial. For example, the process of securing informed consent may lead participants subsequently assigned to the comparator group to feel unlucky and therefore seek the experimental intervention, or other interventions that improve their prognosis.</p> <p>Answer 'Yes' or 'Probably yes' only if there is evidence, or strong reason to believe, that the trial context led to failure to implement the protocol interventions or to implementation of interventions not allowed by the protocol.</p> <p>Answer 'No' or 'Probably no' if there were changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol, such as non-adherence to intervention, but these are consistent with what could occur outside the trial context.</p> <p>Answer 'No' or 'Probably no' for changes to intervention that are consistent with the trial protocol, for example cessation of a drug intervention because of acute toxicity or use of additional interventions whose aim is to treat consequences of one of the intended interventions.</p> <p>If blinding is compromised because participants report side effects or toxicities that are specific to one of the interventions, answer 'Yes' or 'Probably yes' only if there were changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context.</p> <p>The answer 'No information' may be appropriate, because trialists do not always report whether deviations arose because of the trial context.</p>	<p>NA/<u>Y</u>/<u>PY</u>/<u>PN</u>/<u>N</u>/<u>NI</u></p>
<p>2.4 If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?</p>	<p>Changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context will impact on the intervention effect estimate if they affect the outcome, but not otherwise.</p>	<p>NA/<u>Y</u>/<u>PY</u>/<u>PN</u>/<u>N</u>/<u>NI</u></p>

<p>2.5. <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviations from intended intervention balanced between groups?</p>	<p>Changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context are more likely to impact on the intervention effect estimate if they are not balanced between the intervention groups.</p>	<p>NA/<u>Y/PY</u>/PN/N/NI</p>
<p>2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?</p>	<p>Both intention-to-treat (ITT) analyses and modified intention-to-treat (mITT) analyses excluding participants with missing outcome data should be considered appropriate. Both naïve ‘per-protocol’ analyses (excluding trial participants who did not receive their assigned intervention) and ‘as treated’ analyses (in which trial participants are grouped according to the intervention that they received, rather than according to their assigned intervention) should be considered inappropriate. Analyses excluding eligible trial participants post-randomization should also be considered inappropriate, but post-randomization exclusions of ineligible participants (when eligibility was not confirmed until after randomization, and could not have been influenced by intervention group assignment) can be considered appropriate.</p>	<p><u>Y/PY</u>/PN/N/NI</p>
<p>2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?</p>	<p>This question addresses whether the number of participants who were analysed in the wrong intervention group, or excluded from the analysis, was sufficient that there could have been a substantial impact on the result. It is not possible to specify a precise rule: there may be potential for substantial impact even if fewer than 5% of participants were analysed in the wrong group or excluded, if the outcome is rare or if exclusions are strongly related to prognostic factors.</p>	<p>NA/<u>Y/PY</u>/PN/N/NI</p>
<p>Risk-of-bias judgement</p>	<p>See algorithm.</p>	<p>Low / High / Some concerns</p>
<p>Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?</p>	<p>If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.</p>	<p>NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable</p>

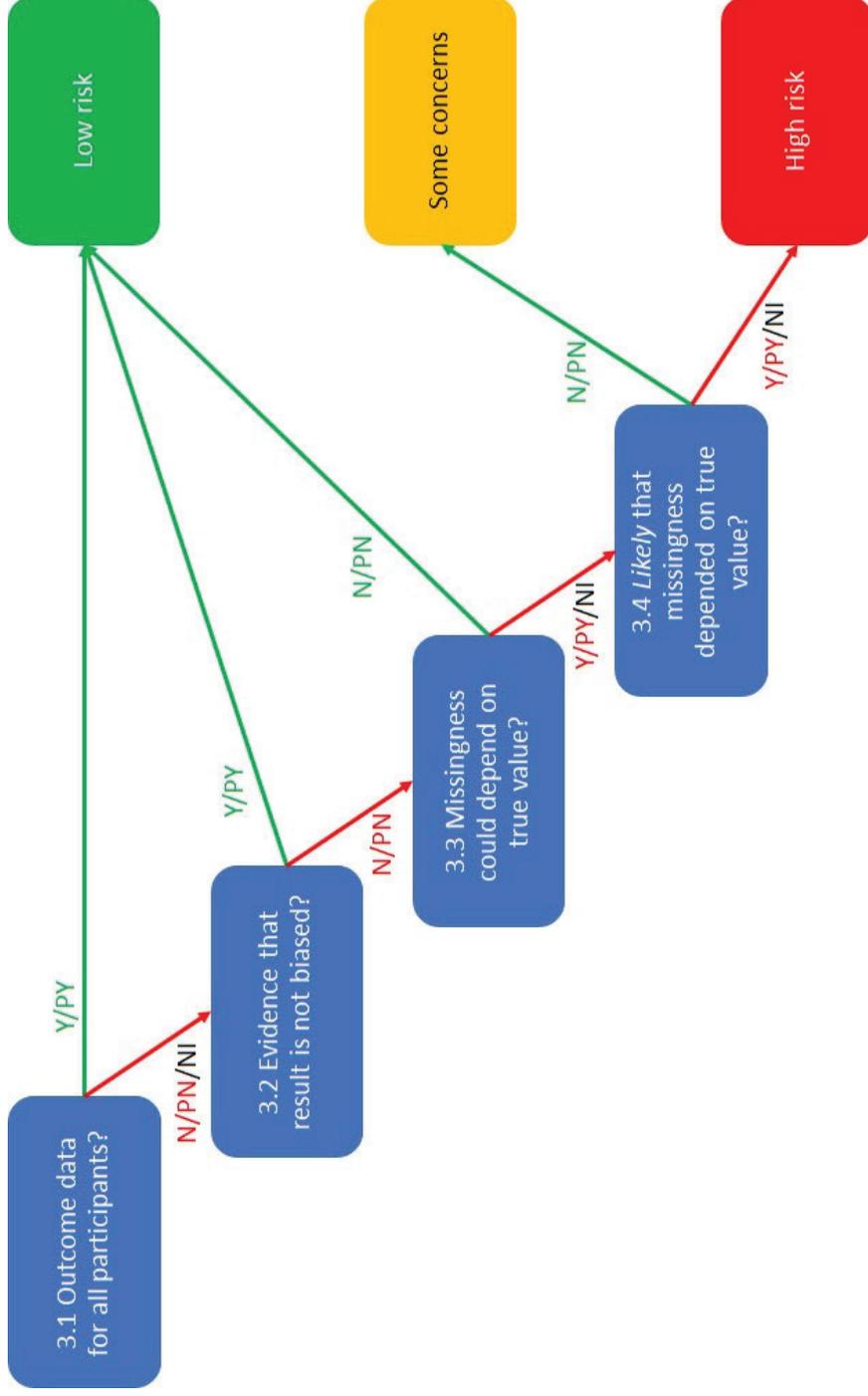


Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data

Signalling questions	Elaboration	Response options
<p>3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?</p>	<p>The appropriate study population for an analysis of the intention to treat effect is all randomized participants.</p> <p>“Nearly all” should be interpreted as that the number of participants with missing outcome data is sufficiently small that their outcomes, whatever they were, could have made no important difference to the estimated effect of intervention.</p> <p>For continuous outcomes, availability of data from 95% of the participants will often be sufficient. For dichotomous outcomes, the proportion required is directly linked to the risk of the event. If the observed number of events is much greater than the number of participants with missing outcome data, the bias would necessarily be small.</p> <p>Only answer ‘No information’ if the trial report provides no information about the extent of missing outcome data. This situation will usually lead to a judgement that there is a high risk of bias due to missing outcome data.</p> <p>Note that imputed data should be regarded as missing data, and not considered as ‘outcome data’ in the context of this question.</p>	<p><u>Y</u>/<u>PY</u>/<u>PN</u>/<u>N</u>/<u>NI</u></p>
<p>3.2 If <u>N</u>/<u>PN</u>/<u>NI</u> to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?</p>	<p>Evidence that the result was not biased by missing outcome data may come from: (1) analysis methods that correct for bias; or (2) sensitivity analyses showing that results are little changed under a range of plausible assumptions about the relationship between missingness in the outcome and its true value. However, imputing the outcome variable, either through methods such as ‘last-observation-carried-forward’ or via multiple imputation based only on intervention group, should not be assumed to correct for bias due to missing outcome data.</p>	<p>NA/<u>Y</u>/<u>PY</u>/<u>PN</u>/<u>N</u></p>
<p>3.3 If <u>N</u>/<u>PN</u> to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?</p>	<p>If loss to follow up, or withdrawal from the study, could be related to participants’ health status, then it is possible that missingness in the outcome was influenced by its true value. However, if all missing outcome data occurred for documented reasons that are unrelated to the outcome then the risk of bias due to missing outcome data will be low (for example, failure of a measuring device or interruptions to routine data collection).</p> <p>In time-to-event analyses, participants censored during trial follow-up, for example because they withdrew from the study, should be regarded as having missing outcome data, even though some of their follow up is included in the analysis. Note that such participants may be shown as included in analyses in CONSORT flow diagrams.</p>	<p>NA/<u>Y</u>/<u>PY</u>/<u>PN</u>/<u>N</u>/<u>NI</u></p>

<p>3.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?</p>	<p>This question distinguishes between situations in which (i) missingness in the outcome could depend on its true value (assessed as ‘Some concerns’) from those in which (ii) it is likely that missingness in the outcome depended on its true value (assessed as ‘High risk of bias’). Five reasons for answering ‘Yes’ are:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Differences between intervention groups in the proportions of missing outcome data. If there is a difference between the effects of the experimental and comparator interventions on the outcome, and the missingness in the outcome is influenced by its true value, then the proportions of missing outcome data are likely to differ between intervention groups. Such a difference suggests a risk of bias due to missing outcome data, because the trial result will be sensitive to missingness in the outcome being related to its true value. For time-to-event-data, the analogue is that rates of censoring (loss to follow-up) differ between the intervention groups. 2. Reported reasons for missing outcome data provide evidence that missingness in the outcome depends on its true value; 3. Reported reasons for missing outcome data differ between the intervention groups; 4. The circumstances of the trial make it likely that missingness in the outcome depends on its true value. For example, in trials of interventions to treat schizophrenia it is widely understood that continuing symptoms make drop out more likely. 5. In time-to-event analyses, participants’ follow up is censored when they stop or change their assigned intervention, for example because of drug toxicity or, in cancer trials, when participants switch to second-line chemotherapy. <p>Answer ‘No’ if the analysis accounted for participant characteristics that are likely to explain the relationship between missingness in the outcome and its true value.</p>	<p>NA/<u>Y/PY</u>/PN/N/NI</p>
<p>Risk-of-bias judgement</p>	<p>See algorithm.</p>	<p>Low / High / Some concerns</p>
<p>Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?</p>	<p>If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.</p>	<p>NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable</p>

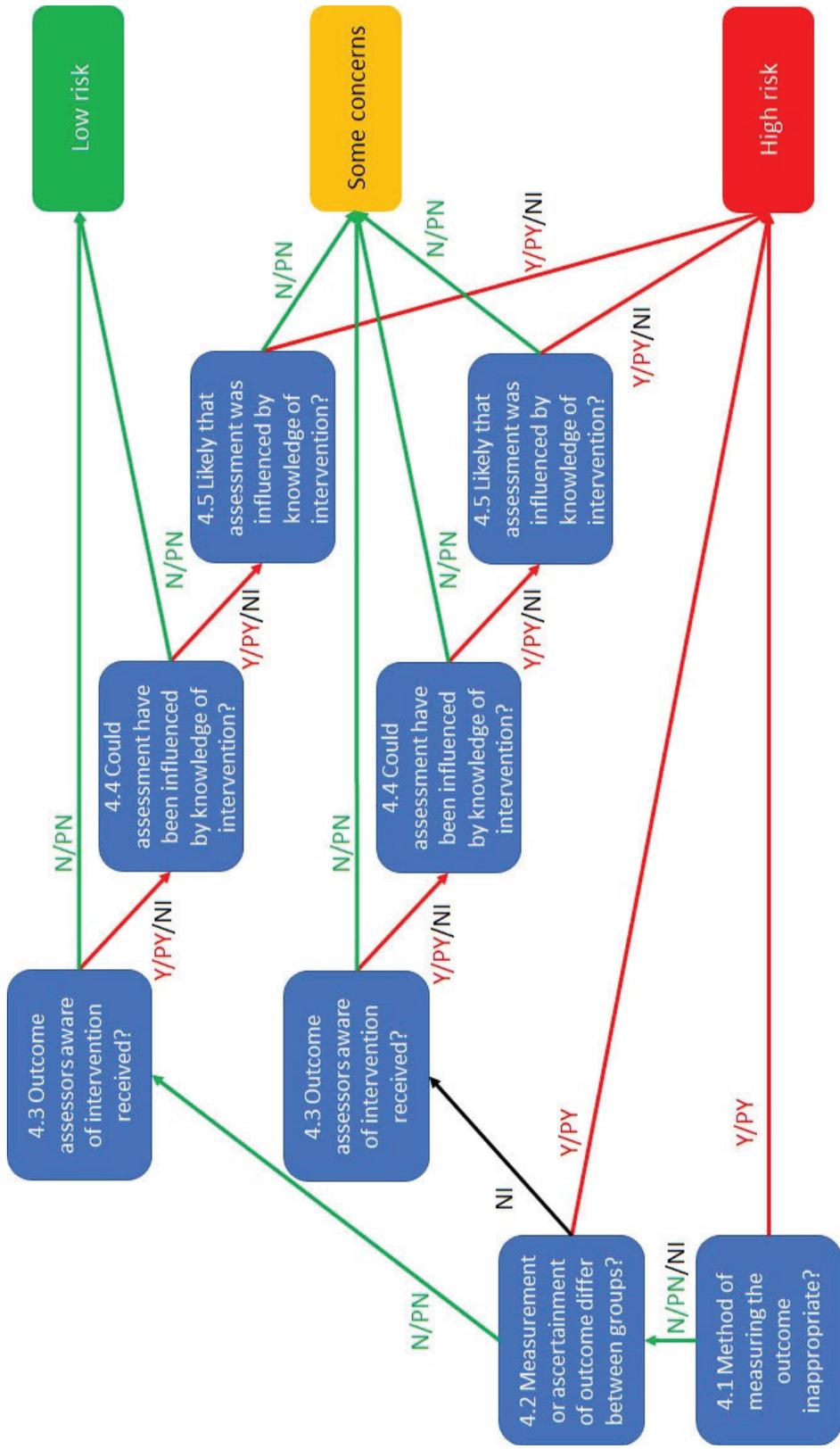


Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to missing outcome data

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Elaboration	Response options
<p>4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?</p>	<p>This question aims to identify methods of outcome measurement (data collection) that are unsuitable for the outcome they are intended to evaluate. The question <i>does not</i> aim to assess whether the choice of outcome being evaluated was sensible (e.g. because it is a surrogate or proxy for the main outcome of interest). In most circumstances, for pre-specified outcomes, the answer to this question will be ‘No’ or ‘Probably no’.</p> <p>Answer ‘Yes’ or ‘Probably yes’ if the method of measuring the outcome is inappropriate, for example because:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) it is unlikely to be sensitive to plausible intervention effects (e.g. important ranges of outcome values fall outside levels that are detectable using the measurement method); or (2) the measurement instrument has been demonstrated to have poor validity. 	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>
<p>4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?</p>	<p>Comparable methods of outcome measurement (data collection) involve the same measurement methods and thresholds, used at comparable time points. Differences between intervention groups may arise because of ‘diagnostic detection bias’ in the context of passive collection of outcome data, or if an intervention involves additional visits to a healthcare provider, leading to additional opportunities for outcome events to be identified.</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>
<p>4.3 If <u>N/PN/NI</u> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?</p>	<p>Answer ‘No’ if outcome assessors were blinded to intervention status. For participant-reported outcomes, the outcome assessor is the study participant.</p>	<p>NA/Y/PY/PN/N/NI</p>
<p>4.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?</p>	<p>Knowledge of the assigned intervention could influence participant-reported outcomes (such as level of pain), observer-reported outcomes involving some judgement, and intervention provider decision outcomes. They are unlikely to influence observer-reported outcomes that do not involve judgement, for example all-cause mortality.</p>	<p>NA/Y/PY/PN/N/NI</p>

<p>4.5 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?</p>	<p>This question distinguishes between situations in which (i) knowledge of intervention status could have influenced outcome assessment but there is no reason to believe that it did (assessed as ‘Some concerns’) from those in which (ii) knowledge of intervention status was likely to influence outcome assessment (assessed as ‘High’). When there are strong levels of belief in either beneficial or harmful effects of the intervention, it is more likely that the outcome was influenced by knowledge of the intervention received. Examples may include patient-reported symptoms in trials of homeopathy, or assessments of recovery of function by a physiotherapist who delivered the intervention.</p>	<p>NA/<u>Y</u>/<u>PY</u>/<u>PN</u>/<u>N</u>/<u>NI</u></p>
<p>Risk-of-bias judgement</p>	<p>See algorithm.</p>	<p>Low / High / Some concerns</p>
<p>Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?</p>	<p>If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.</p>	<p>NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable</p>



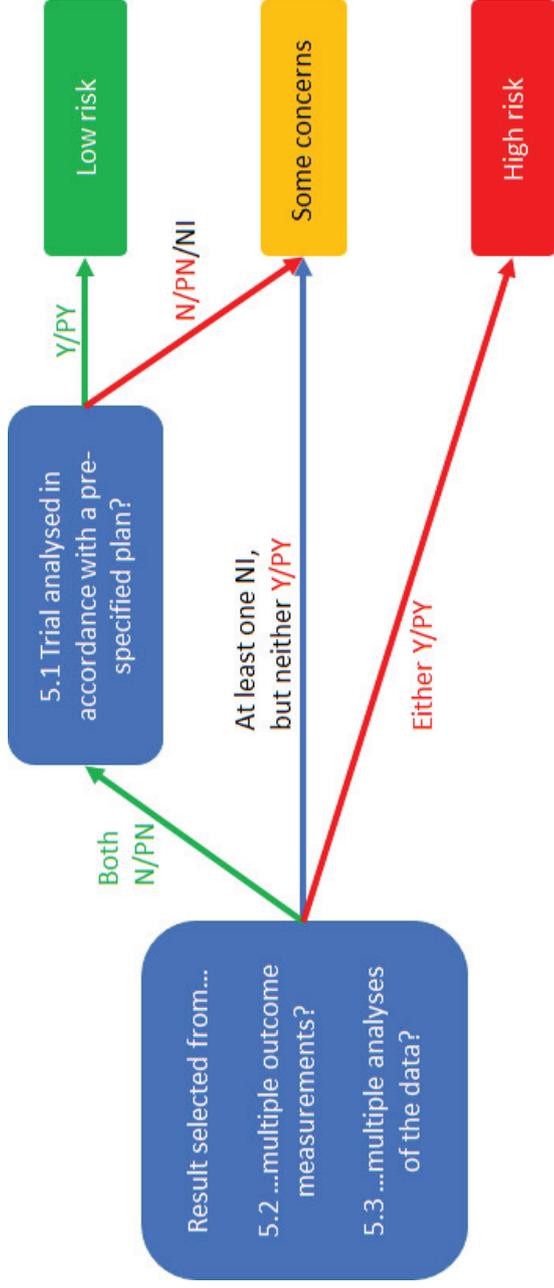
Algorithm for suggested judgement of risk of bias in measurement of the outcome

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Elaboration	Response options
<p>5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?</p>	<p>If the researchers' pre-specified intentions are available in sufficient detail, then planned outcome measurements and analyses can be compared with those presented in the published report(s). To avoid the possibility of selection of the reported result, finalization of the analysis intentions must precede availability of unblinded outcome data to the trial investigators.</p> <p>Changes to analysis plans that were made before unblinded outcome data were available, or that were clearly unrelated to the results (e.g. due to a broken machine making data collection impossible) do not raise concerns about bias in selection of the reported result.</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>
<p>Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...</p>		
<p>5.2.multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?</p>	<p>A particular outcome domain (i.e. a true state or endpoint of interest) may be measured in multiple ways. For example, the domain pain may be measured using multiple scales (e.g. a visual analogue scale and the McGill Pain Questionnaire), each at multiple time points (e.g. 3, 6 and 12 weeks post-treatment). If multiple measurements were made, but only one or a subset is reported on the basis of the results (e.g. statistical significance), there is a high risk of bias in the fully reported result.</p> <p>Attention should be restricted to outcome measurements that are eligible for consideration by the RoB 2 tool user. For example, if only a result using a specific measurement scale is eligible for inclusion in a meta-analysis (e.g. Hamilton Depression Rating Scale), and this is reported by the trial, then there would not be an issue of selection even if this result was reported (on the basis of the results) in preference to the result from a different measurement scale (e.g. Beck Depression Inventory).</p> <p>Answer 'Yes' or 'Probably yes' if:</p> <p>There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that a domain was measured in multiple eligible ways, but data for only one or a subset of measures is fully reported (without justification), and the fully reported result is likely to have been selected on the basis of the results. Selection on the basis of the results can arise from a desire for findings to be newsworthy, sufficiently noteworthy to merit publication, or to confirm a prior hypothesis. For example, trialists who have a preconception, or vested interest in showing, that an</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>

	<p>experimental intervention is beneficial may be inclined to report outcome measurements selectively that are favourable to the experimental intervention.</p> <p>Answer 'No' or 'Probably no' if:</p> <p>There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that all eligible reported results for the outcome domain correspond to all intended outcome measurements.</p> <p>or</p> <p>There is only one possible way in which the outcome domain can be measured (hence there is no opportunity to select from multiple measures).</p> <p>or</p> <p>Outcome measurements are inconsistent across different reports on the same trial, but the trialists have provided the reason for the inconsistency and it is not related to the nature of the results.</p> <p>Answer 'No information' if:</p> <p>Analysis intentions are not available, or the analysis intentions are not reported in sufficient detail to enable an assessment, and there is more than one way in which the outcome domain could have been measured.</p>	
<p>5.3 ... multiple eligible analyses of the data?</p>	<p>A particular outcome measurement may be analysed in multiple ways. Examples include: unadjusted and adjusted models; final value vs change from baseline vs analysis of covariance; transformations of variables; different definitions of composite outcomes (e.g. 'major adverse event'); conversion of continuously scaled outcome to categorical data with different cut-points; different sets of covariates for adjustment; and different strategies for dealing with missing data. Application of multiple methods generates multiple effect estimates for a specific outcome measurement. If multiple estimates are generated but only one or a subset is reported on the basis of the results (e.g. statistical significance), there is a high risk of bias in the fully reported result. Attention should be restricted to analyses that are eligible for consideration by the RoB 2 tool user. For example, if only the result from an analysis of post-intervention values is eligible for inclusion in a meta-analysis (e.g. at 12 weeks after randomization), and this is reported by the trial, then there would not be an issue of selection even if this result was reported (on the basis of the results) in preference to the result from an analysis of changes from baseline.</p> <p>Answer 'Yes' or 'Probably yes' if:</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>

	<p>There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that a measurement was analysed in multiple eligible ways, but data for only one or a subset of analyses is fully reported (without justification), and the fully reported result is likely to have been selected on the basis of the results. Selection on the basis of the results arises from a desire for findings to be newsworthy, sufficiently noteworthy to merit publication, or to confirm a prior hypothesis. For example, trialists who have a preconception or vested interest in showing that an experimental intervention is beneficial may be inclined to selectively report analyses that are favourable to the experimental intervention.</p> <p>Answer 'No' or 'Probably no' if:</p> <p>There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that all eligible reported results for the outcome measurement correspond to all intended analyses.</p> <p>or</p> <p>There is only one possible way in which the outcome measurement can be analysed (hence there is no opportunity to select from multiple analyses).</p> <p>or</p> <p>Analyses are inconsistent across different reports on the same trial, but the trialists have provided the reason for the inconsistency and it is not related to the nature of the results.</p> <p>Answer 'No information' if:</p> <p>Analysis intentions are not available, or the analysis intentions are not reported in sufficient detail to enable an assessment, and there is more than one way in which the outcome measurement could have been analysed.</p>	
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



Algorithm for suggested judgement of risk of bias in selection of the reported result

Overall Risk of bias

Risk-of-bias judgement	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Low / High / Some concerns Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable / NA

Overall risk-of-bias judgement

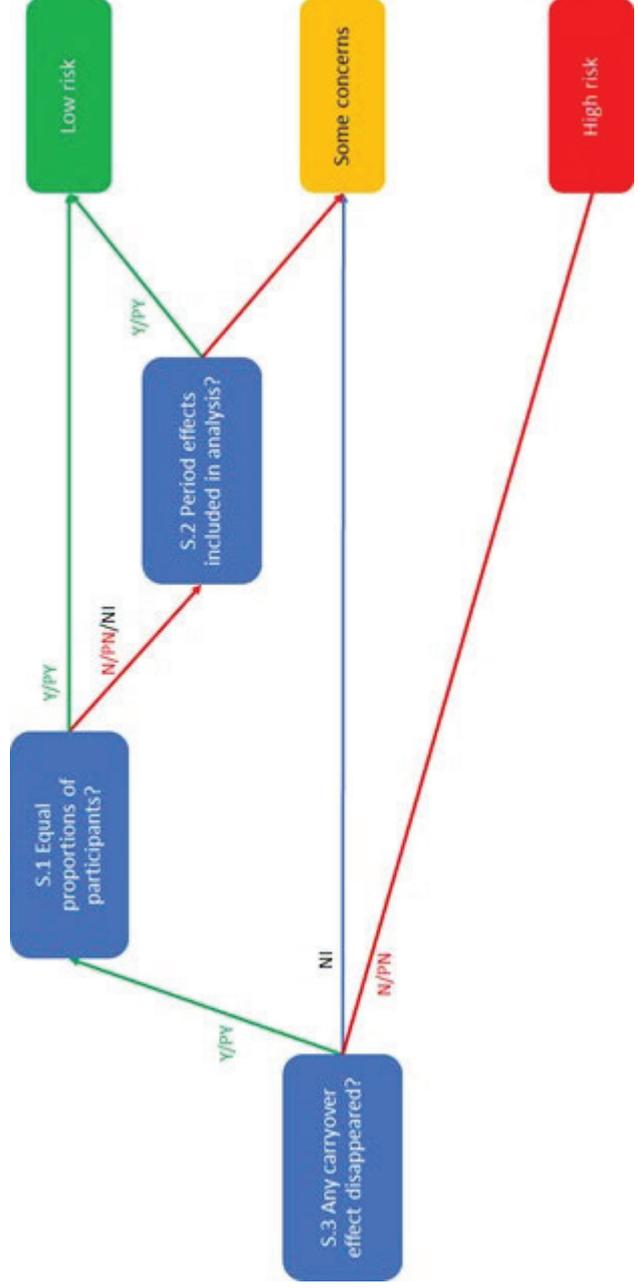
Criteria

- Low risk of bias The study is judged to be at **low risk of bias for all domains** for this result.
- Some concerns The study is judged to raise **some concerns** in at least one domain for this result, but not to be at high risk of bias for any domain.
- High risk of bias The study is judged to be at **high risk of bias** in at least one domain for this result.
Or
- The study is judged to have **some concerns for multiple domains** in a way that substantially lowers confidence in the result.

Annexe 2 : Fiche d'aide au RoB pour le domaine spécifique des groupes en cross over
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects

Signalling questions	Elaboration	Response options
<p>S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?</p> <p>S.2 <u>N/PN/NI to S.1:</u> Were period effects accounted for in the analysis?</p>	<p>If the allocation ratio is 1:1, then any general trends in outcomes over time (that is, period effects) will cancel. Thus if the answer to this question is yes or probably yes, then the risk of bias is low.</p> <p>If the answer to this question is no or probably no, a general trend in outcomes over time may lead to bias. For example, if there is a general deterioration in outcomes, imbalance in numbers will lead to bias against the intervention that is “over-represented” in the second period.</p> <p>If period effects are accounted for in the analysis (by inclusion of intervention-by-time period interactions), then an underlying trend in the outcome over time should not cause a problem and the risk of bias would be low. If period effects are present but not included in the analysis, then there is a risk of bias.</p> <p>Answer ‘Y’ if only data from the first period contribute to the result being assessed for risk of bias.</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p> <p>NA/Y/PY/PN/N/NI</p>

<p>S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?</p>	<p>Carryover is a key concern in crossover trials. An understanding of the likelihood of carryover requires content knowledge, and information to inform this judgement may not be available from the report of the crossover trial.</p> <p>Carryover effects can sometimes be detected by comparing imbalance in participant variables at the start of the second period with imbalance in variables at the start of the first period. If there is a greater imbalance at the start of the second period, it may be due to carryover effects.</p> <p>It is important that carryover effects do not affect outcomes measured in the second period. A long washout period can be used to ensure participants start the second period in a state that is unaffected by what they received in the first period. However, a washout period is not essential. The important consideration is whether sufficient time passes before outcome measurement in the second period for any carryover effects to have disappeared. (This might sometimes be viewed as the participants having reached “steady state”.) If a washout period is absent or is too short for carryover effects to have disappeared, then measurements taken in the second period may be affected by carryover.</p> <p>Answer ‘Y’ if only data from the first period contribute to the result being assessed for risk of bias.</p>	<p><u>Y/PY/PN/N/NI</u></p>
<p>Risk-of-bias judgement</p>	<p>See algorithm.</p>	<p>Low / High / Some concerns</p>
<p>Optional: What is the predicted direction of bias arising from period and carryover effects?</p>	<p>If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.</p>	<p>NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable</p>



Algorithm for suggested judgement of risk of bias arising from period and carryover effects

« L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs. »

« L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation de méthodes de recherche de similitudes. »

LAUNE Manon

Cannabis médical : description des essais cliniques et évaluation de la qualité des études sur les dix dernières années.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2023, 117 p.

RESUME

Les avancées récentes de la recherche médicale ont amélioré les connaissances et, par conséquent, permis l'autorisation du cannabis à usage thérapeutique dans de nombreux pays. Cependant, les essais cliniques sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du cannabis dans les indications thérapeutiques. L'objectif de l'étude présentée est d'évaluer l'évolution et les modalités d'utilisation du cannabis médical dans les études cliniques des dix dernières années ainsi que d'analyser leur qualité méthodologique.

Pour ce faire un recueil des essais cliniques des dix dernières années concernant le cannabis médical a été effectué sur la base de données clinicaltrial.gov. Plusieurs paramètres tels que l'indication cible, la voie d'administration ou le dosage ont été recueillis. Parmi ces études, les publications des résultats ont été recherchées sur des bases de données comme PubMed ou Google Scholar. La qualité de ces essais publiés a ensuite été analysée avec l'outil de la Cochrane, Risk of Bias tool 2.

En octobre 2021, 474 études ont été extraites de Clinicaltrial.gov. 113 études ont été sélectionnées pour l'analyse. On observe une augmentation du nombre d'études. Les indications les plus représentées sont la douleur, les troubles neurologiques et la spasticité. 46% des études ont évalué le THC, qu'il soit utilisé seul ou en concentration dominante. Enfin, 32 % des formes utilisées sont des solutions et la voie d'administration est, pour 63 % des études, orale. 82% des études sont contrôlées et randomisées et 77% en double aveugle. Le risque de biais évalué par le RoB2 est modéré.

Les essais cliniques des dix dernières années montrent une augmentation de la recherche avec un élargissement des indications proposées. Les indications les plus représentées sont similaires à celles des médicaments à base de cannabis actuellement commercialisés. Cependant, il y a de plus en plus de nouvelles indications qui nécessitent des recherches supplémentaires pour confirmer ou non les effets du cannabis. Avec l'évolution constante de la réglementation, il est nécessaire de mettre en place des essais pour garantir une utilisation appropriée du cannabis médical.

MOTS CLES

Cannabis médical
Essais cliniques
Qualité
Méthodologie

JURY

M. ZIMMER Luc, PU-PH
Mme. AUFFRET Marine, MCU-PH
M. KASSAI KOUPAI Behrouz, PU-PH
Mme. LEFEBVRE-LANGLE Louise, Docteur en pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 10 mars 2023

CONTACT

luc.zimmer@univ-lyon1.fr