



Conseil Scientifique
Domaine de la Santé

INTERET THERAPEUTIQUE DU CANNABIS ET DES CANNABINOÏDES D'ORIGINE VEGETALE OU SYNTHETIQUE

**RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE
MÉDICALE**

2 0 2 3

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	2
1. INTRODUCTION.....	5
1.1 Contexte et périmètre de la recommandation	5
1.2 Rappels	7
1.3 Méthodologie et sources bibliographiques	8
2. RESULTATS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	9
2.1 Avis d'organismes publics	9
2.2 Recommandations et avis de sociétés savantes.....	10
2.3 Revues systématiques	10
2.4 Commentaires sur la cohérence des avis et recommandations étrangères et internationales.....	11
3. REVUE NARRATIVE DES DONNEES CLINIQUES DISPONIBLES DANS LES INDICATIONS POTENTIELLES	12
3.1 Neurologie.....	12
3.2 Oncologie	18
3.3 Neuropsychiatrie	20
3.4 Soins palliatifs	21
3.5 Autres pathologies.....	22
4. RISQUES ET EFFETS INDÉSIRABLES.....	22
5. RECOMMANDATIONS	24
5.1 Commentaires introductifs.....	24
5.2 Recommandations positives	24
5.3 Absence de recommandation.....	25
5.4 Recommandation négative.....	26
6. REFERENCES.....	27
7. GROUPE DE TRAVAIL.....	30
8. ANNEXES	31
Tableau A : Liste des pathologies chroniques graves qualifiées d'affections de longue durée en application de l'article 19bis, alinéa 1er, point 5) du Code de la sécurité sociale	31
Tableau B : Revues systématiques dans le traitement des douleurs	32

Messages-clés

Une recommandation positive confiante peut être émise pour les cas suivants :

- ***Spasticité et douleurs associés à la sclérose en plaques***

Nabiximols ou des extraits oraux de cannabis ont une efficacité modeste dans la spasticité liée à la SEP, insuffisamment contrôlée par les traitements habituels.

Recommandation forte, niveau de preuve élevé

- ***Nausées et vomissements induites par les chimiothérapies (NVIC)***

Pour autant qu'ils soient enregistrés et disponibles, les cannabinoïdes dronabinol et nabilone peuvent être proposés comme traitement de 2e ligne des NVIC, en association avec les traitements de 1ère ligne, si ces derniers s'avèrent insuffisamment efficaces.

Recommandation forte, niveau de preuve élevé

- ***Certaines formes d'épilepsie***

Les médicaments à base de cannabidiol peuvent être proposés dans certaines rares formes d'épilepsie pharmaco-résistantes chez les enfants et les adolescents, à savoir le syndrome de Lennox-Gastaut, le syndrome de Dravet et la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Recommandation forte, niveau de preuve élevé

Une recommandation positive faible et prudente est émise pour les cas suivants :

- ***Utilisation palliative dans les douleurs chroniques neuropathiques invalidantes insuffisamment contrôlées par les traitements classiques***

Nabiximols ou des extraits oraux de cannabis peuvent être proposés en tant que co-analgésiques de 3^e ligne dans le traitement d'ultime recours de douleurs chroniques neuropathiques invalidantes réfractaires aux traitements habituels.

Recommandation faible, niveau de preuve faible

- ***Afin de garantir une prise en charge thérapeutique cohérente avec les recommandations de bonne pratique médicale en vigueur et conforme aux acquis de la science, il est recommandé que les prescriptions soient établies par des médecins expérimentés voire spécialisés dans le traitement des pathologies en question et spécialement formés dans la prescription des cannabinoïdes.***

Recommandation forte, consensus d'experts

Absence de recommandation

Il n'est pas possible d'émettre une recommandation positive ou négative pour l'utilisation du cannabis médicinal ou des cannabinoïdes dans les pathologies et situations cliniques suivantes, en partie superposables:

- ***Douleurs et pathologies neurologiques autres que celles décrites au point précédent, notamment***
 - Autres types d'épilepsie
 - Migraines
 - Dyskinésies associées à la maladie de Huntington
 - Dyskinésies induites par la lévodopa dans la maladie de Parkinson,
 - Douleurs spastiques dans la sclérose latérale amyotrophique,
 - Démences d'Alzheimer, vasculaires ou mixtes,
 - Dystonies cervicales,
 - Tics dans le syndrome de la Tourette.
- ***Anorexie et perte de poids associées à des pathologies cancéreuses, infectieuses, inflammatoires ou autres***
- ***Maladies intestinales à médiation immunitaire (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)***
- ***Hépatite C***
- ***Troubles anxieux***
- ***Glaucome***

Recommandation négative

Il y a lieu d'éviter l'utilisation du cannabis médicinal et des cannabinoïdes dans toute autre pathologie et situation clinique non reprise ci-dessus, notamment chez les patients présentant des antécédents ou des risques d'un trouble psychique (p.ex. dépression, schizophrénie, toxicomanie), de même que chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes (hormis pathologies admises) et chez les femmes allaitantes, enceintes ou avec un projet de grossesse.

De manière plus générale et, comme pour tout traitement à visée thérapeutique, il y a lieu de prendre en compte les risques et effets indésirables associés à la prise de médicaments cannabinoïdes (cf. chapitre 4 de ce document).

1. INTRODUCTION

1.1 Contexte et périmètre de la recommandation

L'objectif du présent document est d'établir un état des lieux des pathologies et des situations cliniques dans lesquelles le cannabis médical et les cannabinoïdes d'origine végétale ou synthétique ont montré un intérêt thérapeutique suffisant pour pouvoir en recommander l'utilisation en pratique médicale courante, c'est-à-dire en dehors du seul cadre d'essais cliniques. Elle a été élaborée par un groupe de travail ad hoc du Conseil scientifique du domaine de la Santé suite à une saisine de la Direction de la Santé. Elle s'inscrit dans sa mission légale de publier et de contribuer à la mise en œuvre de standards de bonnes pratiques médicales.

Rappelons que, conformément aux missions lui conférées par la loi, le Conseil scientifique se limite à émettre des recommandations thérapeutiques générales sur base de l'état actuel des connaissances, et ne se prononce pas sur le bien-fondé d'approches thérapeutiques expérimentales ou compassionnelles. Les recommandations émises ne dispensent pas les professionnels de santé de s'informer sur les droits, obligations et restrictions légales et de s'enquérir régulièrement de l'avancement de l'état des connaissances.

Les produits concernés par la présente sont, d'une part, les médicaments à base de Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC), de cannabidiol (CBD) ou de cannabinoïde, disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) conformément à l'acquis communautaire. Fin 2022, 4 produits de ce genre sont utilisés dans au moins un pays membre de l'Union Européenne (UE) :

Principe actif	Nom commercial	Indication	Statut
Nabiximols (= THC + CBD)	Sativex®	Traitement symptomatique de la spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques en cas de réponse insuffisante aux autres traitements anti-spastiques	Enregistré et commercialisé au Luxembourg Remboursé à 100%
Cannabidiol	Epidyolex®	Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus, en association au clobazam. Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au complexe de sclérose	Enregistré dans l'UE Commercialisé au Luxembourg

		tubéreuse, chez les patients de 2 ans et plus.	
Nabilone (analogue synthétique du THC)	Canemes®	Traitement des nausées et vomissements causés par une chimiothérapie anticancéreuse, en cas de réponse insuffisante aux traitements antiémétiques habituels	Enregistré e.a. en Allemagne
Dronabinol (THC synthétique)	Marinol®	Traitement de la perte de poids et d'appétit associée au SIDA. Traitement des nausées et des vomissements sévères causés par une chimiothérapie anticancéreuse.	Non enregistré dans l'UE Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France Préparations magistrales de dronabinol en Allemagne

D'autre part, il s'agit du cannabis médical, dont la prescription au Luxembourg est autorisée depuis février 2019 dans les limites d'un projet encadré par une loi¹ et un règlement grand-ducal².

Conformément au règlement grand-ducal du 29 avril 2022, la prescription du cannabis médical est réservée actuellement aux patients souffrant de :

- Pathologies chroniques graves qualifiées d'affections de longue durée visées à l'article 19bis, alinéa 1er, du Code de la sécurité sociale³, en phase avancée ou terminale, entraînant des douleurs chroniques sévères et invalidantes n'ayant pas répondu aux traitements médicamenteux ou non disponibles ;
- Maladies cancéreuses, autres que celles visées au premier tiret, traitées par une chimiothérapie induisant des nausées ou des vomissements ;
- Sclérose en plaque accompagnée de la spasticité musculaire symptomatique

1 Loi du 20 juillet 2018 modifiant la loi modifiée du 19 février 1973 concernant la vente de substances médicamenteuses et la lutte contre la toxicomanie.

2 Règlement grand-ducal du 29 avril 2022 modifiant :
1° le règlement grand-ducal modifié du 19 février 1974 portant exécution de la loi du 19 février 1973 sur la vente des substances médicamenteuses et la lutte contre la toxicomanie ;
2° le règlement grand-ducal modifié du 4 mars 1974 concernant certaines substances toxiques ;
3° le règlement grand-ducal modifié du 21 août 2018 déterminant les modalités de prescription et d'accès à l'usage de cannabis à des fins médicales, ainsi que le contenu et la durée de la formation spéciale pour les médecins

3 Liste des affections de longue durée figurant dans la version coordonnée au 01.04.2023 de la nomenclature des actes et services des médecins et médecins-dentistes : cf. Annexe A

Les modalités pratiques du projet sont reprises dans des publications spécifiques, disponibles auprès de la Direction de la Santé. La phase pilote de ce projet a fait l'objet d'une évaluation dont les résultats ont été publiés en mai 2022 sous forme d'un rapport [1]. A noter que ce projet est encadré par deux instances dédiées, à savoir une Taskforce au sein du Ministère de la Santé, responsable du volet réglementaire et organisationnel, et un comité scientifique, composé d'experts de différentes professions de santé, chargé notamment d'élaborer des lignes directrices en vue du bon usage du cannabis médical. Ce nonobstant, la Direction de la Santé a saisi le Conseil scientifique pour obtenir un avis scientifique complémentaire, le but étant de disposer d'un argumentaire pour des extensions ou des limitations futures du périmètre légal d'utilisation du cannabis médical.

1.2 Rappels

Le présent document n'aborde pas de façon détaillée la pharmacologie du cannabis. A toutes fins utiles, suivent quelques rappels sur le système endocannabinoïde, le mécanisme d'action des cannabinoïdes et leur pharmacocinétique.

- *Le système endocannabinoïde*

Le système endocannabinoïde est un système de signalisation lipidique ubiquitaire chez les vertébrés, comprenant les récepteurs CB1 et CB2 et ses ligands endogènes, les endocannabinoïdes, dérivés de l'acide arachidonique. Le système endocannabinoïde interagit avec le système adrénergique, cholinergique et dopaminergique. Les deux récepteurs se caractérisent par des distributions et des fonctions variées dans l'organisme humain. Les récepteurs CB1 sont localisés principalement au niveau du système nerveux central (SNC) et périphérique alors que les récepteurs CB2 sont retrouvés surtout dans le système immunitaire.

Le système endocannabinoïde est un modulateur physiologique du SNC, du système immunitaire et endocrinien, du tractus digestif, de l'appareil reproductif, du système cardiovasculaire. Ceci explique l'intérêt croissant de la recherche médicale pour le système endocannabinoïde, même si sa complexité constitue un défi important. Divers agents thérapeutiques pourraient théoriquement être développés : analgésiques, myorelaxants, immunomodulateurs, anti-inflammatoires, anticancéreux, etc. La complexité du système endocannabinoïde et le souhait de pouvoir disposer de molécules ciblées avec des vertus thérapeutiques spécifiques constituent autant de défis à relever.

- *Les cannabinoïdes d'origine végétale et synthétique*

On appelle cannabis médical les produits végétaux (p.ex. sommités fleuries séchées, huile) provenant de *Cannabis sativa* ou de *Cannabis indica*, utilisés par voie orale ou par voie inhalée.

Le cannabis contient de nombreux composés chimiques cannabinoïdes dont les plus importants d'un point de vue thérapeutique semblent être le delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD).

Le THC est un agoniste partiel hautement psychoactif des récepteurs CB1 et CB2, pouvant produire une euphorie, une relaxation musculaire, une sédation, une analgésie, un effet antiémétique, une psychose et de l'anxiété.

Le CBD est un antagoniste des récepteurs CB1 et CB2, qui inhibe les effets psychoactifs du THC, et dont l'effet analgésique et antiémétique semble faible mais qui pourrait avoir une activité anxiolytique, antipsychotique et anticonvulsive propre.

A côté des cannabinoïdes, le cannabis renferme de nombreuses autres substances phytochimiques, notamment des terpènes et des flavonoïdes. On ne sait pas si et à quel point ces composants contribuent aux effets recherchés ou indésirables du cannabis (« effets d'entourage »).

- *Pharmacocinétique*

La pharmacocinétique du cannabis et des cannabinoïdes est assez complexe. L'absorption et la biodisponibilité varient d'une personne à l'autre et en fonction du produit et de la voie d'administration utilisée. La voie inhalée procure un effet rapide et de courte durée. En cas d'administration orale ou oromuqueuse, les délais et durées d'actions sont plus longs et plus imprévisibles. Le THC, très lipophile, est fortement absorbé par les tissus adipeux puis lentement relargué. Sa demi-vie plasmatique est très longue (plus de 4 jours). Le THC et le CBD sont fortement métabolisés au niveau hépatique par divers isoenzymes du cytochrome P450, ce qui expose à toute une série d'interactions médicamenteuses.

1.3 Méthodologie et sources bibliographiques

Conformément à la méthodologie du Conseil scientifique, le groupe de travail a recherché des recommandations de bonne pratique d'instances internationales ou étrangères reconnues, pouvant éventuellement être adaptées au contexte luxembourgeois, où, à défaut, des revues systématiques d'essais cliniques de bonne qualité méthodologique.

Des données issues d'études à niveau de preuve élevé, à savoir des essais cliniques randomisés contrôlés en double aveugle versus placebo, sont disponibles surtout pour les cannabinoïdes ayant le statut de médicaments, avec une autorisation de mise sur le marché en bonne et due forme. Au Luxembourg, seul Sativex® et Epidyolex® sont commercialisés. Canemes® et Marinol® ne peuvent être prescrits et importés que moyennant autorisation préalable des autorités sanitaires.

De nombreux essais cliniques et revues systématiques ont été publiés au cours des deux dernières décennies, avec des qualités méthodologiques et des niveaux de preuve souvent insatisfaisants (études non contrôlées, à faibles effectifs, en ouvert, à résultats autodéclarés etc.). Le groupe de travail (GT) s'est volontairement limité à des publications relativement récentes (en général moins de 10 ans), étant donné l'intérêt scientifique faible des textes plus anciens. A noter cependant que certaines des revues systématiques discutées dans la suite ont inclus les publications anciennes les plus pertinentes.

La recherche a été réalisée majoritairement dans la base de données PubMed et à l'aide du moteur de recherche Google Scholar. De même, l'outil de référence clinique DynaMed (chapitre « Medical Uses of Cannabinoids ») [2] a été mis à contribution.

2. RESULTATS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

2.1 Avis d'organismes publics

L'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (EMCDDA), où le Luxembourg est représenté par le Ministère de la Santé, a publié en 2019 des recommandations à l'intention des décideurs politiques envisageant la légalisation du cannabis médical. D'autre part, divers organismes nationaux de par le monde ont émis des recommandations ou effectué des états des lieux des connaissances à ce sujet.

Organisme	Publication	Réf.
<i>Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (EMCDDA)</i> Union Européenne	Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes. Questions et réponses à l'intention des décideurs politiques. 2019	[3]
<i>National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (NASEM)</i> Etats-Unis	The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. <i>National Academies Press</i> 2017	[4]
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> Royaume-Uni	Cannabis-based medicinal products. NICE guideline. 2019	[5]
<i>Santé Canada (Gouvernement du Canada)</i>	Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes. Renseignements destinés aux professionnels de la santé. 2018	[6]
<i>Department of Health and Aged Care / Therapeutic Goods Administration (Gouvernement d'Australie)</i>	Medicinal cannabis hub (Information for health professionals; Guidance documents; Resources, clinical trials and clinical evidence; Information for consumers, etc.)	[7]
<i>Office fédéral de la santé publique (OFSP)</i> Suisse	Utilisation du cannabis à des fins médicales	[8]
<i>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</i> France	Cannabis à usage médical	[9]
<i>Health Products Regulatory Authority</i> Irlande	Medical cannabis clinical guidelines	[10]

La recommandation NASEM [4] a servi d'argumentaire pour le programme pilote luxembourgeois. Cette recommandation s'appuie elle-même principalement sur la revue systématique de Withing et al. [11], parue en 2015 dans le JAMA.

2.2 Recommandations et avis de sociétés savantes

Certaines sociétés médicales ont publié des recommandations de bonne pratique ou des avis scientifiques dédiés spécifiquement aux cannabis médicinal ou aux cannabinoïdes (cf. tableau ci-dessous).

Organisme	Publication	Réf.
International Association for the Study of Pain (IASP)	Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia position statement. <i>Pain</i> 2021	[12]
European Federation of IASP Chapters (EFIC)	European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. <i>Eur J Pain</i> 2018	[13]
BMJ Rapid Recommendation	Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. <i>BMJ</i> 2021	[14]
College of Family Physicians of Canada (CFPC)	Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. <i>Can Fam Physician</i> 2018	[15]
American Heart Association (AHA)	Medical Marijuana, Recreational Cannabis, and Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. <i>Circulation</i> 2020	[16]
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Medizinischer Cannabis und Cannabinoide. <i>Onkopedia Leitlinien</i> . 2021	[17]

A côté de ces publications ayant le cannabis médicinal comme objet principal, on peut le retrouver également comme option thérapeutique dans certaines recommandations de prise en charge thérapeutique dédiés à une pathologie spécifique ou un groupe de maladies. Ainsi, les cannabinoïdes figurent p.ex. dans les recommandations étatsuniennes (NCCN) pour la prise en charge des nausées et vomissements associés aux traitements anticancéreux [18].

2.3 Revues systématiques

L'utilisation médicale du cannabis et des cannabinoïdes a fait l'objet de nombreuses revues systématiques.

Dans la suite du document, les résultats de la recherche bibliographique des revues systématiques sont présentés par domaine ou indication thérapeutique. Ne seront discutées que les utilisations thérapeutiques pour lesquelles il existe une quantité suffisamment importante de données.

La plupart des revues concernent un domaine thérapeutique limité, telles que les douleurs neuropathiques, l'épilepsie, les spasmes liées aux pathologies neurodégénératives, les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Certaines revues systématiques plus générales sont néanmoins fréquemment citées dans la littérature scientifique [11] [19] [20].

Le cas échéant, les chapitres respectifs de ces revues générales sont pris en compte dans les parties dédiées aux différentes indications.

2.4 Commentaires sur la cohérence des avis et recommandations étrangères et internationales

Aussi bien les avis d'organismes officiels (cf. point 2.1.) que les recommandations de sociétés savantes (cf. point 2.2.) se basent sur les revues systématiques discutées dans la suite du présent document.

De ce fait, les recommandations scientifiques et les avis officiels encadrant les divers programmes étrangers sont assez cohérents quand il s'agit de choisir les utilisations thérapeutiques les mieux documentées et les plus acceptables. En même temps, il y a des différences notables. Les indications globalement acceptées sont la spasticité liée à la sclérose en plaques, les nausées et vomissements induits par les traitements anticancéreux et certaines formes d'épilepsie pharmaco-résistantes. Dans les autres indications fréquemment évoquées, à savoir les douleurs chroniques et les soins palliatifs, la situation semble moins claire et les avis divergent.

Ces différences ont de nombreuses raisons, notamment :

- Les doutes concernant la fiabilité des résultats observés dans les études cliniques. En effet, les essais recensés présentent fréquemment des faiblesses méthodologiques, tels que des effectifs faibles, l'absence de traitements de comparaison, un design en ouvert, des critères d'efficacité discutables, l'utilisation de produits de cannabis non standardisés, etc. L'existence de biais importants, notamment au niveau de la publication, ne peut être exclue. Le fait d'intégrer les essais dans des revues systématiques avec méta-analyse ne remédie que partiellement à ces problèmes.
- Les spécificités légales, sociétales et médicales des pays envisageant la mise à disposition du cannabis médicinal.
- Les contraintes et spécificités locales ou nationales en ce qui concerne l'approvisionnement et le circuit de distribution du cannabis.
- Le statut de commercialisation et de remboursement des médicaments cannabinoïdes disposant d'une autorisation de mise sur le marché.
- Les besoins thérapeutiques primordiaux identifiés dans une population donnée.
- La prise en compte de données d'utilisation réelles obtenues dans le cadre de programmes pilotes, au niveau national ou à l'étranger.
- L'importance donnée à des critères d'efficacité subjectifs.
- L'absence de données suffisantes concernant les effets indésirables à long terme, notamment dans des populations à risque.

- Le degré variable de prise en considération d'avis - souvent divergents – des parties prenantes.

Vu les différences entre les recommandations existantes, il ne semble pas opportun d'en choisir une en particulier pour l'adapter au contexte luxembourgeois. Pour cette raison, le groupe de travail se propose d'analyser les revues systématiques en vue d'identifier les utilisations thérapeutiques les mieux établies et les plus consensuelles du cannabis médicinal et des cannabinoïdes, mais également les risques et les effets indésirables.

3. REVUE NARRATIVE DES DONNEES CLINIQUES DISPONIBLES DANS LES INDICATIONS POTENTIELLES

3.1 Neurologie

3.1.1 Douleurs (surtout chroniques)

Selon les enquêtes réalisées dans le cadre des programmes en place au Luxembourg [1] et en Allemagne [21], le cannabis médicinal est prescrit principalement dans le traitement des douleurs (plus de 75% des prescriptions). Ceci n'est pas étonnant dans la mesure où les douleurs aiguës ou chroniques constituent une des raisons principales de consultation en médecine générale et spécialisée. Un nombre non négligeable d'essais cliniques et d'études observationnelles ont eu pour objet l'efficacité analgésique des cannabinoïdes ou du cannabis médicinal, dans diverses pathologies neurologiques, musculo-squelettiques, inflammatoires ou cancéreuses. De nombreuses revues systématiques ont compilé les résultats de ces études. On observe une grande hétérogénéité en ce qui concerne les types de produits étudiés (cannabis médicinal ou cannabinoïdes), les voies d'administration (orale ou inhalée), les durées de traitement, les critères d'évaluation, les méthodologies utilisées, la recherche de biais, le type de douleur, etc.

Pour une pathologie donnée, les conclusions peuvent varier fortement entre les publications.

Les publications majeures, fréquemment citées dans les avis et recommandations scientifiques, sont reprises en annexe (cf. Tableau 9.B.). Parmi ces revues, celle de Fisher et al. [22], effectuée dans le cadre des travaux de l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) et de celle de Wang et al. [23], parue dans le BMJ, semblent particulièrement pertinentes pour les travaux du GT. En effet, il s'agit des revues les plus récentes et elles sont exhaustives, de bonne qualité méthodologique et à faible risque de biais.

Travaux de l'IASP [24]

En 2021, l'International Association for the Study of Pain (IASP) a publié une série d'articles ainsi qu'une prise de position finale [12] sur l'utilisation du cannabis et des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur. Ce travail scientifique a été réalisé par un groupe de travail dédié, le IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia, et comprend notamment les publications suivantes :

- Efficacité analgésique : revue systématique d'essais cliniques randomisés contrôlés de Fisher et al. [22]

Sur 129 publications identifiées, les auteurs ont retenu 36 essais randomisés contrôlés ayant inclus 7217 patients présentant différents types de douleurs, notamment des douleurs cancéreuses, neuropathiques ou associées à la sclérose en plaques.

Tous les essais présentaient une ou plusieurs faiblesses méthodologiques importantes, exposant à un risque non négligeable de biais de sélection, de performance, de détection, d'attrition ou de déclaration. À noter que les essais avec moins de 30 patients par bras ont été exclus d'office,

Les essais étaient très hétérogènes en ce qui concerne les pathologies étudiées, la durée des symptômes, le traitement administré (type, dose, posologie du produit), la durée de traitement (quelques heures à plusieurs années), les critères d'évaluation principaux et secondaires utilisés (pourcentage de patients avec une réduction cliniquement significative de la douleur, variation de scores de douleurs, amélioration des capacités physiques et/ou de l'état psychique, qualité de vie, qualité et durée du sommeil, recours à des traitements de secours, fréquence d'effets indésirables, d'arrêts de traitements etc.).

Parmi tous les produits étudiés, un effet significatif n'a été observé que pour nabiximols spray buccal, et ce uniquement dans le traitement des douleurs neuropathiques. Dans les études d'une durée supérieure à 7 jours, il s'est montré faiblement supérieur au placebo en termes de réduction d'au moins 30% de l'intensité de la douleur et de variation de certains scores de douleur. Dans certaines études, nabiximols a également eu un effet favorable sur la fonction physique et la qualité du sommeil.

Chez des adultes souffrant d'une douleur cancéreuse, nabiximols n'a pas eu d'effet significatif sur l'intensité moyenne de la douleur, ni sur la probabilité de réduction de la douleur d'au moins 30%.

Les auteurs de la revue systématique déplorent, pour certains essais cliniques, un manque de transparence et un partage insuffisant de données brutes, rendant difficile voire impossible une méta-analyse en bonne et due forme.

Les experts de l'IASP concluent qu'il n'existe actuellement pas de données suffisantes prouvant l'efficacité analgésique d'un produit spécifique, utilisé à une dose précise, avec une voie d'administration donnée. Ce constat reste valable même si on inclut des études à faibles effectifs (moins de 30 patients par bras de traitement), dont le niveau de preuve est moindre et qui sont réputées surestimer la taille d'effet observé.

- Risques associés à l'utilisation du cannabis médical et des cannabinoïdes : revue d'ensemble de revues systématiques [25]

Cette revue d'ensemble a inclus 79 revues systématiques de plus de 2200 d'études et de rapports ayant eu pour objet les effets indésirables et les préjudices liés au cannabis (n=72) et aux cannabinoïdes (n=7). L'analyse des données montre des liens plus ou moins forts entre l'exposition continue ou intermittente au cannabis et des effets délétères graves suivants : épisodes de psychose, accidents de la route, atteintes respiratoires, faible poids à la naissance (enfants nés de mères consommatrices). À côté de cela, il y a des effets secondaires documentés pour les médicaments contenant du THC à dose

psychoactive, tels qu'étourdissement, vertiges, désorientation, hallucinations, euphorie, dissociation, troubles de la mémoire, troubles gastro-intestinaux etc.

- Prise de position finale de l'IASP [12]

In fine, l'IASP arrive aux conclusions suivantes : La recherche concernant l'utilisation du cannabis et des cannabinoïdes comme antalgiques est très lacunaire. Vu le manque de données cliniques de bonne qualité, il n'est pas possible de façon générale de recommander l'utilisation du cannabis. Davantage de recherche fondamentale et clinique sont nécessaires pour clarifier les bénéfices et les risques du cannabis dans ce domaine thérapeutique.

Recommandation du British Medical Journal [14]

Peu après l'IASP, le BMJ a publié une recommandation de bonne pratique concernant l'utilisation du cannabis et des cannabinoïdes dans les douleurs. Les auteurs estiment que l'on peut effectuer un essai thérapeutique avec un produit à base de cannabis non inhalé chez les patients souffrant de douleurs chroniques de tout type, insuffisamment soulagés par les thérapies habituelles. La recommandation est de degré faible et ne s'applique pas aux personnes en fin de vie. Elle s'appuie sur la revue systématique avec méta-analyse de Wang et al. [23], publiée parallèlement dans le BMJ.

Cette revue porte sur 32 essais randomisés contrôlés ayant inclus au moins 20 patients présentant une douleur chronique, c'est-à-dire présente depuis au moins 3 mois, avec une durée de suivi minimale d'un mois. Les auteurs arrivent aux conclusions suivantes :

- Les données issues de 27 essais suggèrent, avec un niveau de preuve modéré, que les cannabinoïdes non inhalés (c'est-à-dire surtout oraux et plus rarement topiques), augmentent faiblement le pourcentage de patients chez qui on observe un effet cliniquement significatif en termes de réduction du score de l'échelle visuelle analogique (VAS). La probabilité d'atteindre une diminution d'au moins 1 cm sur l'échelle allant de 0 à 10 cm était de 10%. L'effet était cohérent à travers les différents sous-groupes de types de douleur (neuropathique ou non, cancéreuse ou non).
- Les données de 10 études suggèrent, avec un niveau de preuve modéré, que les cannabinoïdes non inhalés augmentent légèrement le pourcentage de patients obtenant une réduction de leur douleur d'au moins 30% par rapport au placebo.
- Les données de 15 études versus placebo suggèrent une augmentation très faible du pourcentage de patients obtenant une amélioration de leurs capacités physiques.
- Les données de 9 études montrent une faible supériorité par rapport au placebo en termes du pourcentage de patients déclarant une amélioration de la qualité du sommeil.
- Par rapport au placebo, les cannabinoïdes oraux exposent à un risque légèrement augmenté de troubles cognitifs, vomissements, vertiges, déficits d'attention et nausées.

Les divergences au niveau des conclusions des revues systématiques de Fisher et al. (IASP) et de Wang et al. (BMJ) ont plusieurs raisons.

D'une part, les critères d'inclusion définis par les auteurs n'étaient pas les mêmes, notamment en ce qui concerne le nombre minimum de participants, la durée

d'observation, la pathologie sous-jacente, le type et la voie d'administration du produit cannabinoïde utilisé, etc. Ceci a conduit à des différences au niveau des essais cliniques retenus.

D'autre part, les auteurs ont utilisé des méthodologies différentes, entre autres en ce qui concerne le choix des critères d'évaluation principaux et secondaires, du traitement des données recueillies, de la prise en compte de biais potentiels, etc.

Enfin et surtout, les conclusions et les recommandations émises diffèrent malgré la similitude des résultats obtenus au niveau des échelles de mesure de la douleur. Si les deux revues constatent des effets analgésiques modestes, à la limite de la signification clinique, Wang et al. donnent plus de poids aux préférences exprimées par les patients. Pour ces auteurs, il peut être légitime de proposer un traitement peu efficace, avec un profil de sécurité incertain, à des patients bien informés, insuffisamment soulagés par les thérapies existantes, alors que l'IASP estime qu'il n'est pas opportun d'ouvrir l'accès à des produits dont la balance bénéfico-risque n'est pas suffisamment établie.

Autres revues systématiques

Les autres études figurant au tableau A en annexe ne sont pas discutées en détail ici, étant donné qu'elles sont moins récentes et que leurs conclusions sont cohérentes avec celles de l'IASP et du BMJ. D'autre part, la validité de certaines d'entre elles a été mise en cause par une autre publication du groupe de travail de l'IASP [26]. Il s'agit d'une vue d'ensemble des revues systématiques, ayant pour objet d'en évaluer la qualité méthodologique, le périmètre et les résultats. Les auteurs arrivent aux conclusions suivantes :

- Aucune des revues systématiques n'a examiné les effets d'un cannabinoïde particulier, avec un dosage bien défini, par une voie d'administration unique, dans une indication bien précise, en utilisant un critère d'efficacité spécifique.
- Pour chaque revue, le degré de confiance des résultats a été évalué à l'aide des critères AMSTAR-2 [27], un outil d'évaluation critique pour les revues systématiques. Sur un total de 57 revues évaluées, ce degré était très faible dans 41 revues, faible dans 8, modéré dans 6 et élevé dans 2. La qualité des revues Cochrane était supérieure à celles de revues financées par l'industrie.
- Les méta-analyses incluaient des données d'essais très disparates, sujets à des biais de publication.

Les auteurs concluent que la plupart des revues systématiques ont une qualité insuffisante pour servir de base à des recommandations. C'est sur base de ce constat que l'IASP a réalisé sa propre revue systématique, discutée ci-dessus.

A noter que l'IASP critique notamment de façon assez forte la revue systématique de Whiting et al. [11] qui a servi de base pour les recommandations étatsuniennes de la NASEM [4] :

Il est révélateur qu'un rapport des Académies nationales des sciences, de l'ingénierie et de la médecine des États-Unis (NASEM) sur les effets thérapeutiques du cannabis et des cannabinoïdes, ainsi qu'une mise à jour ultérieure, a conclu qu'il existe des "preuves substantielles" montrant que le cannabis est un traitement efficace contre la douleur chronique chez les adultes. (...) Ses conclusions sont basées en grande partie sur la revue systématique de Whiting et al. Cette revue a reçu une note AMSTAR de confiance extrêmement faible et n'a utilisé que deux des huit méthodologies de mesure de la douleur. De plus, pour le critère d'évaluation

centré sur le patient, à savoir une réduction d'intensité de la douleur d'au moins 30%, elle a rapporté un résultat qui n'était pas significativement différent de celui du placebo, avec une absence de différence significative dans l'intervalle de confiance à 95% (rapport de cotes de 1,41 [0,99-2,00]). Cette conclusion devrait être réexaminée, révisée ou retirée, car elle est significativement trompeuse.

Conclusion sur l'utilisation du cannabis médicinal et des cannabinoïdes en tant qu'antidouleurs

Face aux nombreuses faiblesses et limites des données actuellement disponibles, des contextes régionaux et locaux différents, il n'est pas aisé d'adopter un point de vue clair et d'émettre une recommandation avec un degré de confiance suffisant concernant l'utilisation du cannabis et des cannabinoïdes en tant qu'antidouleurs.

Certains experts défendent l'idée de les proposer comme traitement adjuvant à des patients insuffisamment soulagés par les options thérapeutiques habituelles, après une information détaillée et exhaustive et avec un suivi rapproché.

Tel est le cas notamment de la *Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V.* (DGS). Dans une recommandation de bonne pratique dédiée à l'utilisation du cannabis en algologie [28], actuellement en cours de révision, cette société plaide pour une prise en compte plus importante des préférences exprimées par les patients, en l'absence de données cliniques de bonne qualité. Elle recommande l'utilisation des cannabinoïdes comme co-analgésiques notamment dans les douleurs neuropathiques, les douleurs cancéreuses et les douleurs chroniques réfractaires. Il y a lieu de noter que la DGS n'est pas membre de l'IASP, contrairement à une autre société scientifique allemande, la *Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.* (DSG), plus prudente en la matière.

L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES) voit le cannabis « comme traitement de dernier recours, lorsque les autres options sont inefficaces ou ne sont pas tolérées », dans traitement des nausées et des vomissements réfractaires, la douleur chronique réfractaire et la spasticité liée à la sclérose en plaques. Elle propose des schémas thérapeutiques dans un ouvrage de référence québécois de soins palliatifs [29] et dans un outil clinique dédié au cannabis [30]

Si l'on accepte ces utilisations, il faut cependant aussi se rendre à l'évidence que les bénéfices observés reposent moins sur un effet antalgique objectif du cannabis et des cannabinoïdes, que sur les préférences subjectives des patients, elles-mêmes imputables en grande partie aux effets secondaires psychotropes des produits. De plus, il faut garder en mémoire qu'il n'est actuellement pas établi que ces produits permettent de diminuer les médicaments antalgiques pris de façon concomitante, tels que les opioïdes [31]. Enfin, il y a lieu de noter que les essais randomisés contrôlés dans ce domaine thérapeutique concernent presque toujours le nabiximols. Or, le produit enregistré au Luxembourg (Sativex®) ne dispose pas de l'indication « traitement des douleurs » en Europe. L'utilisation hors-AMM n'est pas encouragée par les autorités sanitaires, vu notamment les mesures de pharmacovigilance (plan de minimisation des risques) imposées par l'AMM et le risque de problèmes d'approvisionnement qui en résultent.

Pour le cannabis médicinal, les données cliniques d'efficacité et de sécurité disponibles sont particulièrement faibles et lacunaires, quelle que soit la voie d'administration utilisée. A l'heure actuelle, il est difficile de proposer un schéma thérapeutique clair, avec des posologies et des doses journalières précises. Il

semble donc prudent de réserver ces produits à des études observationnelles rigoureuses, avec des critères d'inclusions clairs, des dosages et posologies bien définis, des critères d'évaluation objectifs et vérifiables et des durées convenables.

3.1.2 Symptômes liés à la sclérose en plaques (SEP) [2] [32] [33]

Spasticité liée à la SEP

Pour nabiximols (Sativex®), on dispose des données limitées d'essais cliniques ayant servi de base pour l'autorisation de mise sur le marché. Selon les données du résumé des caractéristiques du produit, nabiximols n'a produit un effet cliniquement significatif qu'auprès de la moitié environ des patients traités pendant une période d'essai de 4 semaines. Chez les patients répondeurs, on a observé une amélioration faible à modérée de la spasticité, mesurée au moyen d'une échelle d'évaluation numérique allant de 0 à 10 points. Cette amélioration semble se maintenir au long cours.

Plusieurs essais menés avec des extraits oraux de cannabis, avec des compositions variables de THC et de cannabidiol, n'ont pas eu d'effet sur des scores objectifs, mais uniquement sur des outils de mesure subjectifs de spasticité et/ou de douleur.

Douleurs associées à la SEP

Les extraits oraux de cannabis et nabiximols semblent améliorer modestement les douleurs d'origine centrale et les spasmes douloureux associés à la sclérose en plaques.

Autres symptômes liés à la SEP

Il n'est pas établi que le cannabis médicinal ou les cannabinoïdes améliorent d'autres symptômes associés à la SEP (p.ex. vessie neurogène, tremblements).

3.1.3 Epilepsie [2] [34] [32] [35] [36]

Des données cliniques fiables existent uniquement pour l'utilisation du cannabidiol dans certaines formes d'épilepsie pharmaco-résistantes chez les enfants et les adolescents, à savoir le syndrome de Lennox-Gastaut, le syndrome de Dravet et la sclérose tubéreuse de Bourneville. Dans ce domaine limité, plusieurs essais cliniques randomisés contrôlés versus placebo ont montré que le cannabidiol permet de réduire la fréquence des crises d'environ 40 à 50%. De même, le cannabidiol a provoqué une augmentation significative du pourcentage de patients observant une baisse d'au moins 50% de la fréquence des crises (patients « répondeurs »). A noter cependant que l'effet placebo était assez marqué dans ces études, avec une réduction de la fréquence des crises de 15 à 27%. De plus, dans le syndrome de Lennox-Gastaut et le syndrome de Dravet, le cannabidiol n'a eu d'effet significatif qu'en association avec le clobazam.

Selon des données de faible qualité provenant d'études observationnelles, le cannabidiol pourrait être efficace également dans d'autres types d'épilepsie pharmaco-résistantes. Les indications exactes, de même que les doses et posologies optimales restent cependant à être étudiées.

Les effets indésirables très fréquemment (chez au moins 1 patient sur 10) observés sous cannabidiol sont une somnolence (surtout en association au clobazam), de la fatigue, une baisse de l'appétit, des diarrhées et des vomissements.

Le cannabis médicinal et les cannabinoïdes contenant du THC à des doses psychoactives sont à éviter chez les personnes épileptiques, étant donné qu'il n'est pas exclu que le THC favorise les convulsions.

3.1.4 Migraines [6] [37] [38] [39]

Les données concernant l'intérêt du cannabis et des cannabinoïdes comme traitement des migraines sont très limitées et de faible niveau de preuve. Elles proviennent d'études rétrospectives, de sondages en ligne, de séries de cas et de rapports de cas cliniques. Selon ces données de qualité méthodologie insuffisante, le cannabis médicinal pourrait diminuer la fréquence et la durée des crises de migraine. La balance bénéfico-risques du cannabis et des cannabinoïdes dans le traitement des migraines reste à étudier au moyen d'essais cliniques randomisés contrôlés versus placebo et comparateur actif. En attendant, aucune recommandation thérapeutique ne peut être émise.

3.1.5 Autres pathologies neurologiques [2] [32] [40]

Des essais thérapeutiques avec du cannabis médicinal ou des cannabinoïdes comme le cannabidiol ont été réalisés dans d'autres pathologies neurologiques, notamment

- les dyskinésies associées à la maladie de Huntington,
- les dyskinésies induites par la lévodopa dans la maladie de Parkinson,
- les douleurs spastiques dans la sclérose latérale amyotrophique,
- les démences d'Alzheimer, vasculaires ou mixtes,
- les dystonies cervicales,
- les tics dans le syndrome de la Tourette.

Les données disponibles sont très limitées, en partie contradictoires et en tout cas insuffisantes pour pouvoir émettre une recommandation quelconque.

3.2 Oncologie

3.2.1 Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) [17] [41] [42] [43]

L'utilité thérapeutique du dronabinol et de la nabilone dans le traitement des NVIC a fait l'objet d'une revue systématique avec méta-analyse effectuée par Smith et al. en 2015 [42] qui a inclus 23 essais cliniques contrôlés randomisés versus placebo ou versus antiémétiques conventionnels (gastroprokinétiques antagonistes de la dopamine tels que la dompéridone, le métoclopramide, ou des neuroleptiques phénothiaziniques). La qualité méthodologique des essais était faible à modérée. L'efficacité anti-nauséuse et antiémétique des cannabinoïdes était supérieure à celle du placebo et semblable à celle des antiémétiques conventionnels. Cependant, les cannabinoïdes exposaient à davantage d'effets indésirables (euphorie,

dysphorie, vertiges, sédation etc.) et d'arrêts de traitement. Dans les essais séquentiels où les patients ont reçu un antiémétique conventionnel et des cannabinoïdes, on a observé une préférence pour ces derniers. Les auteurs arrivent aux conclusions suivantes:

Les médicaments à base de cannabis pourraient être utiles pour le traitement des nausées et des vomissements réfractaires induits par une chimiothérapie. Cependant, les limitations méthodologiques des essais limitent nos conclusions et d'autres recherches reflétant les schémas de chimiothérapie actuels et les nouveaux médicaments antiémétiques sont susceptibles de modifier ces conclusions.

Ces conclusions ont été confirmées en 2020 dans le cadre de la revue systématique avec méta-analyse effectuée par Chow et al. [43] :

Bien qu'il existe des preuves suggérant que les cannabinoïdes par voie orale pourraient avoir un rôle dans la prévention des vomissements d'un point de vue neurophysiologique, ces conclusions ne sont actuellement pas reflétées dans les ECR publiés à ce jour. Cependant, il n'y a qu'un nombre limité d'ECR, des comparaisons avec d'anciens schémas thérapeutiques et un manque de pratiques de rapport standardisées dans la littérature publiée. De plus amples ECR devraient étudier l'efficacité et la sécurité des cannabinoïdes par voie orale, afin d'obtenir une meilleure image de leur efficacité contre les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie.

On notera d'ailleurs que les cannabinoïdes ne sont pas mentionnés du tout dans les recommandations actuelles de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) [2]. En revanche, la nabilone et le dronabinol, qui sont commercialisés aux Etats-Unis, figurent parmi les traitements de deuxième ligne recommandés par le NCCN [18], pouvant être ajoutés en cas d'efficacité insuffisante des traitements de premier ligne (corticostéroïdes, antagonistes 5-HT3, antagonistes NK1), surtout si la propriété ancillaire d'une stimulation de l'appétit est recherchée. Ces recommandations mettent cependant en garde sur le risque de syndrome d'hyperémèse cannabinoïde.

Pour ce qui est de l'utilisation du cannabis médical dans les NVIC, on ne dispose pas d'essais cliniques randomisés contrôlés, mais uniquement de données anecdotiques [4].

En conclusion, bien que les cannabinoïdes nabilone et dronabinol aient démontré une certaine efficacité dans les NVIC, leur utilité thérapeutique réelle reste à être précisée, notamment par des études comparatives avec les traitements de première ligne de référence (antagonistes NK1 et 5HT3). L'intérêt thérapeutique du cannabis médical dans les NVIC reste à préciser, faute d'essais cliniques randomisés contrôlés.

3.2.2 Utilisation en tant qu'antinéoplasique [6] [44]

Selon la Société allemande d'hématologie et d'oncologie médicale (DGHO), on ne dispose pas d'essais cliniques interventionnels concernant l'utilisation antitumorale du cannabis médical ou des cannabinoïdes [17].

Pour certains cannabinoïdes, dont le THC et le CBD, des études précliniques in vitro et in vivo chez l'animal ont montré un effet antinéoplasique sur diverses cellules cancéreuses dans des circonstances et à des doses bien définies. Les mécanismes invoqués sont la promotion de l'apoptose et l'inhibition de la croissance, de l'invasion, de la migration et de la néo-angiogénèse tumorales. Dans l'unique étude

clinique de phase I publiée, le THC a été administré par voie intratumorale à 9 patients atteints de glioblastome multiforme. Chez ces patients, le THC a freiné la prolifération et diminué la viabilité des cellules tumorales.

Ces observations n'ont pas encore d'applications pratiques. Des principes actifs plus efficaces et plus ciblés que les cannabinoïdes connus restent à être développés et évalués dans des études cliniques pertinentes, seuls et en association aux thérapies établies. Il subsiste également de nombreuses inconnues quant aux niveaux d'expression des récepteurs CB dans les différentes tumeurs et le développement de résistances.

Le THC n'est pas jugé utile comme traitement anticancéreux, vu son manque de spécificité et d'efficacité agoniste, ses effets indésirables neuropsychiques et son effet biphasique observée dans certaines études précliniques : en dessous d'un certain taux sanguin, le THC semble avoir un effet pro-prolifératif.

3.2.3 Anorexie et perte de poids associée au cancer [41]

Des données cliniques de qualité acceptable sont disponibles uniquement pour le dronabinol. Dans un essai randomisé, le dronabinol s'est montré moins efficace que l'acétate de mégestrol en tant que traitement de l'anorexie et/ou de la perte de poids associée aux cancers. L'association dronabinol / acétate de mégestrol n'était pas supérieure à l'acétate de mégestrol seul.

Dans un autre essai, le dronabinol seul ou associé au cannabidiol n'a pas été plus efficace qu'un placebo pour améliorer l'appétit, les nausées, l'humeur et la qualité de vie.

En l'absence de données probantes, il n'y a pas de place pour le cannabis et les cannabinoïdes dans le traitement de l'anorexie et la perte de poids associée au cancer.

3.3 Neuropsychiatrie

Selon la revue systématique avec méta-analyse de Black, Stocking et al. [45], publiée en 2019 dans *Lancet Psychiatry*, il n'y a pas suffisamment de données de bonne qualité sur l'efficacité des cannabinoïdes dans les troubles psychiques. La plupart de données sur l'anxiété ou la dépression proviennent d'évaluations de critères secondaires effectuées dans le cadre d'études consacrées à des pathologies neurologiques, tels que les douleurs chroniques non cancéreuses ou la sclérose en plaques. Selon ces données limitées, les cannabinoïdes à base de THC, avec ou sans cannabidiol, réduiraient faiblement les symptômes anxieux mais n'auraient pas d'effet sur les symptômes dépressifs. Le cannabidiol seul ne semble pas avoir d'effet cliniquement significatif sur les troubles anxieux. Aucun produit cannabinoïde n'a démontré un effet favorable significatif sur les critères d'évaluation primaires évalués dans l'TDAH, le syndrome de Tourette, le syndrome de stress post-traumatique ou les psychoses. Il existerait au contraire des preuves pour une exacerbation des symptômes négatifs associés aux psychoses.

Les auteurs concluent qu'en l'absence de données suffisantes, l'utilisation de cannabinoïdes dans les troubles mentaux n'est actuellement pas justifiée.

Une autre revue systématique, publiée en 2020 [46], arrive globalement aux mêmes conclusions. Selon les auteurs de cette revue, le cannabidiol pourrait réduire les symptômes de phobie sociale. Selon des études de faible niveau de preuve (études de

cas), le cannabis médicinal pourrait avoir des effets favorables sur les insomnies et le syndrome de stress post-traumatique.

En résumé, il y a trop peu de données cliniques pour soutenir une utilisation du cannabis médicinal ou des cannabinoïdes dans les troubles mentaux. Au contraire, les cannabinoïdes psychoactifs (c'est-à-dire contenant de quantités notables de THC) sont susceptibles d'aggraver certains troubles, tels que les psychoses. Les médicaments cannabinoïdes utilisés dans certaines indications neurologiques (SEP, certains types de douleurs) semblent cependant diminuer l'anxiété associée à ces pathologies.

3.4 Soins palliatifs

Les essais cliniques dédiés à l'utilisation des cannabinoïdes dans les soins palliatifs ont fait l'objet d'une revue systématique avec méta-analyse publiée en 2018 [47].

Les auteurs de cette revue n'ont retenu que les études susceptibles de produire des résultats cliniquement significatifs, à savoir des essais randomisés contrôlés en double aveugle ou en ouvert, à groupes parallèles ou cross-over, d'une durée d'au moins 2 semaines, ayant inclus au moins 10 patients par bras et utilisant au moins un critère d'évaluation principal d'efficacité (p.ex. réduction de la douleur, des nausées et vomissements, amélioration de l'appétit, prise de poids etc), de tolérance (arrêts de traitement en raison d'effets indésirables) ou de sécurité.

Les patients devaient présenter une pathologie avancée ou en phase terminale (p.ex. cancer, démence, VIH/SIDA, pathologie cardiaque, pulmonaire ou hépatique).

La méta-analyse a finalement inclus 9 essais avec plus de 1500 patients au total. Dans 5 essais, les patients avaient reçu un diagnostic de cancer incurable, avec un pronostic de survie de quelques mois. 3 études étaient consacrées à des personnes atteintes de SIDA avancé et un essai portait sur des patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer.

Les produits utilisés étaient le dronabinol (6 essais), nabiximols (3 essais) et le cannabis médicinal (une seule étude).

En fait, les essais en question sont en partie les mêmes que ceux qui ont fait l'objet d'autres revues systématiques discutées ci-dessus, dans le chapitre relatif au cancer. Les observations des auteurs sont d'ailleurs cohérentes avec celles faites précédemment (cf. point 3.2.3.) :

Elles peuvent être résumées comme suit :

- Chez les patients cancéreux, les essais n'ont pas montré d'impact significatif des cannabinoïdes sur le poids corporel, l'alimentation et les nausées. Ils auraient un léger effet sur l'appétit. Le niveau de preuve de ces essais est globalement très faible, en tout cas insuffisant pour pouvoir évaluer la balance bénéfico-risques des cannabinoïdes dans le traitement de la cachexie et de l'anorexie liée au cancer. Dans un essai de niveau de preuve intermédiaire, le dronabinol était moins efficace que l'acétate de mégestrol.
- Une analyse groupée de deux essais suggère une légère tendance pour un effet bénéfique mais non statistiquement significatif sur les douleurs associées au cancer, mais pas sur la qualité du sommeil. Les produits cannabinoïdes étudiés furent globalement bien supportés.
- Alors que la qualité de vie est un critère important dans les soins palliatifs, elle ne fut évaluée que dans 3 essais, avec un niveau de preuve très faible. L'amélioration de la

qualité de vie observée sous cannabinoïde n'était pas plus importante que celle obtenue par un traitement de comparaison (placebo ou autre).

- Dans l'anorexie liée au SIDA, des données limitées de faible niveau de preuve suggèrent une certaine efficacité des cannabinoïdes sur l'appétit et la prise de poids. Comme dans le cancer, l'acétate de mégestrol semble plus efficace. Selon les auteurs, la qualité des données est insuffisante pour évaluer l'intérêt des cannabinoïdes dans cette indication. Cette conclusion est cohérente avec celle d'une revue Cochrane datant de 2013 [48].
- L'étude menée chez les patients atteints d'une démence d'Alzheimer était, avec seulement 15 patients, trop petite pour pouvoir en tirer des enseignements quelconques.

Les auteurs arrivent finalement à la conclusion suivante :

En suivant la méthodologie GRADE, aucune recommandation ne peut être faite pour l'utilisation de cannabinoïdes dans le traitement des soins palliatifs pour le cancer, le VIH-SIDA ou la démence. Au vu de cette constatation, des recherches supplémentaires sont urgentes pour identifier l'efficacité et la sécurité des cannabinoïdes en tant que thérapies complémentaires et pour fournir des recommandations fondées sur des preuves quant à leur utilité clinique en soins palliatifs.

3.5 Autres pathologies

Le cannabis et/ou les cannabinoïdes ont été essayés dans nombre d'autres pathologies, sans qu'un intérêt thérapeutique suffisant n'ait pu être démontré. Il s'agit notamment des indications suivantes :

- Anorexie et perte de poids liée à une infection au VIH ou au SIDA [11] [48] (cf. aussi chapitre 5 : Soins palliatifs).
- Maladie de Crohn [49]
- Colite ulcéreuse [50]
- Hépatite C [2]
- Glaucome [2] [51] [52]

4. RISQUES ET EFFETS INDÉSIRABLES

Les risques et effets indésirables associés à la prise de médicaments cannabinoïdes sont détaillés dans les résumés des caractéristiques des produits en question. Les médicaments contenant du THC à dose psychoactive exposent notamment à des étourdissements, des vertiges, une désorientation, des hallucinations, une euphorie, une dissociation, des troubles de la mémoire, des troubles gastro-intestinaux etc. Les produits contenant uniquement du cannabidiol produisent très fréquemment une somnolence, de la fatigue, une baisse de l'appétit, des diarrhées et des vomissements.

En ce qui concerne le cannabis médicinal, la nature, la fréquence et la gravité des effets indésirables dépendent de nombreux facteurs, tels que la composition du produit, la posologie, la voie d'administration, la durée de traitement, les médicaments administrés de façon concomitante et les caractéristiques des patients (comorbidités, fonction rénale et hépatique, âge, poids etc.).

Même si l'utilisation de produits de cannabis médicinal spécifiques, à des doses et des posologies bien définies, n'est pas superposable à l'utilisation récréative, il peut être utile de rappeler les risques associés à cette dernière, étant donné qu'ils sont au moins partiellement applicables au contexte médical.

Les risques du cannabis médicinal et récréatif ont fait l'objet d'un avis scientifique de l'American Heart Association (AHA) en 2020 [16]. On peut y lire notamment les observations suivantes :

- La consommation de cannabis est associée à des effets psychiques (euphorie, dysphorie, jugement altéré, anxiété, paranoïa, psychose), psychomoteurs (problèmes de coordination), bronchopulmonaires (bronchite), oculaires (vision trouble) et cardiovasculaires (tachycardie, fibrillation auriculaire, arythmies ventriculaires etc.).
- Dans les états américains où le cannabis a été légalisé, on a observé une augmentation du nombre d'hospitalisations et de visites aux urgences pour raison d'infarctus aigu du myocarde. Des études observationnelles et des études de cas suggèrent une relation entre la consommation de cannabis et l'apparition d'une fibrillation auriculaire ainsi que le risque d'infarctus de myocarde chez des hommes jeunes sans pathologie ischémique sous-jacente.
- L'exposition au cannabis a également été associée à un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux, d'artériopathies périphériques et de bronchites chroniques. Il n'est pas clair si l'association cannabis/tabac est plus toxique que le tabac seul. L'inhalation plus profonde de la fumée peut éventuellement favoriser les cancers de la base pulmonaire (plus difficilement détectables).
- En cas d'utilisation prolongée, il se développe une tolérance avec, à la clé, un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal ou de changement de produit. Chez environ 9% des consommateurs, on observe un trouble d'utilisation du cannabis (cannabis use disorder CUD). Ce pourcentage est plus élevé si la consommation débute à l'adolescence (17%) ou en cas de consommation journalière (25 à 50%).
- L'utilisation prolongée à forte dose de THC est associée à un risque augmenté d'hyperémèse, de psychose aiguë et de schizophrénie. Le risque de troubles psychiques est plus élevé en cas d'utilisation dans l'adolescence et/ou chez les personnes prédisposées.
- L'exposition au cannabis pendant la grossesse expose à risque accru d'anémie et augmente de 50% le risque que l'enfant naisse avec un poids faible.

L'avis de l'AHA fait également référence à une méta-analyse de données extraites de 11 études ayant inclus 23.317 personnes, évaluant le lien entre la consommation de cannabis et l'apparition d'une dépression entre l'adolescence à l'âge adulte. Selon cette publication, la consommation de cannabis augmente le risque de dépression (rapport de cotes / odds ratio OR 1,37), d'idéation suicidaire (OR 1,5) et de tentative de suicide (OR 3,46) [53]. Une étude européenne datant de 2019 [54] a également montré un risque augmenté de psychose, ce risque étant d'autant plus élevé que la consommation est fréquente et le contenu en THC important.

Ces observations sont cohérentes avec celles de l'analyse effectuée dans le cadre de la revue systématique discutée sous 3.1.1. [25] qui montre des liens plus ou moins forts entre l'exposition au cannabis et un risque augmenté d'épisodes psychotiques, d'accidents de la route, d'atteintes respiratoires et de faible poids à la naissance chez enfants nés de mères consommatrices.

5. RECOMMANDATIONS

5.1 Commentaires introductifs

Ce n'est que dans un nombre très restreint de pathologies et situations cliniques que des études de qualité suffisante ont pu démontrer une efficacité significative pour le cannabis médicinal, les extraits de cannabis et les cannabinoïdes. Ces pathologies sont reprises sous le point 8.2. (Recommandations positives).

Dans de nombreuses pathologies, les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour pouvoir établir la balance bénéfices-risques de ces produits. Leur intérêt clinique est incertain. Devant ce constat, certains auteurs déconseillent de façon générale d'utiliser le cannabis médicinal dans ces pathologies, en attendant davantage d'essais cliniques de bonne qualité. D'autres plaident pour une utilisation raisonnée et centrée sur les préférences des patients insuffisamment soulagés par les traitements habituels. Il s'agit principalement des douleurs chroniques réfractaires aux analgésiques classiques, notamment les douleurs neuropathiques, qui figurent actuellement déjà dans la liste des pathologies éligibles au Luxembourg et qui constituent la première raison de prescription.

Une situation similaire est observée en soins palliatifs, même si la question des risques et effets indésirables au long cours se pose beaucoup moins dans un contexte de fin de vie. D'aucuns estiment acceptable de mettre à disposition des patients en question un moyen thérapeutique insuffisamment étudié, du moment qu'ils témoignent d'une amélioration de leur qualité de vie, fût-elle imputable uniquement à l'effet psychotrope du THC.

Estimant qu'il s'agit de questions éthiques, dépassant le cadre de la présente recommandation et étant donné l'absence de consensus scientifique en la matière, les membres du groupe de travail se voient dans l'impossibilité d'émettre une recommandation confiante pour ou contre l'utilisation du cannabis médicinal et des cannabinoïdes dans ces indications potentielles. Une recommandation prudente et faible est envisageable dans les douleurs chroniques neuropathiques réfractaires aux traitements habituels.

Enfin, il existe des situations dans lesquelles le cannabis médicinal et les cannabinoïdes sont à éviter, en raison d'observations suggérant un effet délétère.

Au final, sur base de l'analyse des données scientifiques actuellement disponibles, les membres du groupe de travail s'accordent à émettre les recommandations ci-dessous.

5.2 Recommandations positives

5.2.1 Une recommandation positive confiante peut être émise pour les cas suivants :

Spasticité et douleurs associés à la sclérose en plaques

Nabiximols ou des extraits oraux de cannabis peuvent être proposés pour réduire la spasticité liée à la SEP, insuffisamment contrôlée par les traitements habituels, surtout lorsqu'elle est accompagnée de douleurs. La préférence doit être donnée à nabiximols, étant donné qu'il s'agit d'un médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché en bonne et due forme, avec les avantages que ce statut comporte en termes de qualité, la disponibilité et de surveillance d'effets indésirables au long cours (pharmacovigilance). Ceci est d'autant plus vrai qu'il n'y a pas de dosages univoques ni de posologies précises pour les extraits oraux de cannabis, de compositions très variables.

L'efficacité de nabiximols est modeste.

Recommandation forte, niveau de preuve élevé

Nausées et vomissements induites par les chimiothérapies (NVIC)

Pour autant qu'ils soient enregistrés et disponibles, les cannabinoïdes dronabinol et nabilone peuvent être proposés comme traitement de seconde ligne des NVIC, en association avec les traitements de première ligne, si ces derniers s'avèrent insuffisamment efficaces.

Recommandation forte, niveau de preuve élevé

Certaines formes d'épilepsie

Les médicaments à base de cannabidiol peuvent être proposés dans certaines rares formes d'épilepsie pharmaco-résistantes chez les enfants et les adolescents, à savoir le syndrome de Lennox-Gastaut, le syndrome de Dravet et la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Recommandation forte, niveau de preuve élevé

5.2.2 Une recommandation positive faible et prudente peut être émise pour les cas suivants :

Utilisation palliative dans les douleurs chroniques neuropathiques invalidantes insuffisamment contrôlées par les traitements classiques

Nabiximols ou des extraits oraux de cannabis peuvent être proposés en tant que co-analgésiques de 3e ligne dans le traitement d'ultime recours de douleurs chroniques neuropathiques invalidantes réfractaires aux traitements habituels, moyennant information détaillée et accord préalable du patient. Ces cas nécessitent un suivi particulièrement minutieux avec documentation de l'efficacité, des effets indésirables et des doses utilisées. Une prudence particulière est requise chez les patients fragiles en soins palliatifs et/ou en gériatrie.

Recommandation faible, niveau de preuve faible

5.3 Absence de recommandation

Pour les raisons explicitées ci-dessus, il n'est pas possible d'émettre une recommandation confiante positive ou négative pour l'utilisation du cannabis médicinal ou des cannabinoïdes dans les pathologies et situations cliniques suivantes, en partie superposables:

- Douleurs autres que celles décrites au point précédent.
- Pathologies neurologiques, en dehors de la spasticité liée à sclérose en plaques traitable par nabiximols et de certaines formes d'épilepsies répondant au cannabidiol (cf. section 8.2.)
- Anorexie et perte de poids associées à des pathologies cancéreuses, infectieuses, inflammatoires ou autres
- Maladies intestinales à médiation immunitaire

- Troubles anxieux
- Glaucome

Absence de recommandation

5.4 Recommandation négative

Sur base des données disponibles et conformément au premier principe médical de prudence, il y a lieu d'éviter l'utilisation du cannabis médicinal et des cannabinoïdes dans toute autre pathologie et situation clinique non reprise ci-dessus, notamment chez les patients présentant des antécédents ou des risques d'un trouble psychique (p.ex. dépression, schizophrénie, toxicomanie), de même que chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes (hormis pathologies admises) et chez les femmes allaitantes, enceintes ou avec un projet de grossesse.

Rappelons également qu'en cas de consommation de produits à base de cannabis, il est interdit de conduire des véhicules ou de manipuler des machines⁴. Dans ce contexte, il est utile de rappeler la longue demi-vie du THC de plus de quatre jours.

⁴ Article 12 de la loi du 14 février 1955 concernant la réglementation de la circulation sur toutes les voies publiques (telle qu'elle a été modifiée)

6. REFERENCES

- [1] Direction de la Santé / Division de la Pharmacie et des Médicaments, «Projet d'accès au cannabis médical au Grand-Duché de Luxembourg. Evaluation des deux premières années (février 2019 à mars 2021),» 2022.
- [2] DynaMed, «Medical Uses of Cannabinoids.,» EBSCO Information Services, [En ligne]. Available: <https://www.dynamed.com/drug-review/medical-uses-of-cannabinoids>.
- [3] Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, «Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes: questions et réponses à l'intention des décideurs politiques.,» Office des publications de l'Union européenne, Luxembourg, 2019.
- [4] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*, Washington, DC: The National Academies Press, 2017.
- [5] NICE, «Cannabis-based medicinal products. NICE guideline,» 2019.
- [6] Santé Canada, «Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes. Renseignements destinés aux professionnels de la santé,» 2018.
- [7] Australian Government. Department of Health and Aged Care, «Medicinal cannabis hub,» [En ligne]. Available: <https://www.tga.gov.au/products/unapproved-therapeutic-goods/medicinal-cannabis-hub>. [Accès le 26 September 2022].
- [8] Office fédéral de la santé publique, «Utilisation du cannabis à des fins médicales,» [En ligne]. Available: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/medizin-und-forschung/heilmittel/med-anwend-cannabis.html>. [Accès le 29 September 2022].
- [9] ANSM, «Cannabis à usage médical,» [En ligne]. Available: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>. [Accès le 27 September 2022].
- [10] HPRA Ireland, «Medical cannabis clinical guidelines,» [En ligne]. Available: <https://www.gov.ie/en/publication/f5daf1-medical-cannabis-clinical-guidelines/>. [Accès le 30 September 2022].
- [11] P. Whiting, R. Wolff, S. Deshpande, M. Di Nisio, S. Duffy, A. Hernandez, J. Keurentjes, S. Lang, K. Misso, S. Ryder, S. Schmidkofer, M. Westwood et J. Kleijnen, «Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis.,» *JAMA*, vol. 313, n° 124, pp. 2456-2473, 2015.
- [12] International Association for the Study of Pain, «IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia position statement,» *PAIN*, vol. 162, pp. S1-S2, July 2021.
- [13] W. Häuser, D. Finn, E. Kalso et al, «European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management.,» *Eur j Pain*, vol. 22, pp. 1547-1564, 2018.
- [14] J. Buss, P. Vankrunkelsven, L. Zeng et al., «Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline.,» *BMJ*, vol. 374, n° 1n2040, 8 September 2021.
- [15] G. Allan, J. Ramji, D. Perry, J. Ton et al., «Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care,» *Canadian Family Physician*, vol. 64, n° 12, pp. 111-120, 2018.
- [16] R. Page, A. L. R. Kloner et al., «Medical Marijuana, Recreational Cannabis, and Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association.,» *Circulation*, vol. 142, n° 110, pp. e131-e152, 2020.
- [17] DGHO, «Onkopedia,» février 2021. [En ligne]. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/medizinischer-cannabis-und-cannabinoide/@@guideline/html/index.html>. [Accès le avril 2023].
- [18] National Comprehensive Cancer Network, «NCCN Guidelines for supportive care / Antiemesis,» 23 December 2020. [En ligne]. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf. [Accès le 12 March 2021].
- [19] G. Allan, C. Finley, J. Ton et al., «Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms.,» *Can Fam Physician*, vol. 64, n° 12, pp. e78-e94, 2018.
- [20] S. Ingle, B. Winter, S. Yost, S. Entringer, A. Lian, M. Biksacky, R. Pitt et W. Mortensen, «Clinical Data for the Use of Cannabis-Based Treatments: A Comprehensive Review of the Literature.,» *Ann Pharmacother.*, vol. 54, n° 111, pp. 1109-1143, 2020.
- [21] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, «Abschlussbericht der Begleiterhebung nach § 31 Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zur Verschreibung und Anwendung von Cannabisarzneimitteln,» BfArM, Bonn, 2022.

- [22] E. Fisher et al., «Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials,» *PAIN*, vol. 162, n° 17, pp. S45-S66, 18 May 2021.
- [23] L. Wang et al., «Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials,» *BMJ*, vol. 374, n° 11034, 2021.
- [24] International Association for the Study of Pain (IASP), «IASP Presidential Task Force On Cannabis and Cannabinoid Analgesia,» [En ligne]. Available: <https://www.iasp-pain.org/group/iasp-presidential-task-force-on-cannabis-and-cannabinoid-analgesia/>. [Accès le September 2022].
- [25] M. Mohuidinn et al., «General risks of harm with cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine possibly relevant to patients receiving these for pain management: an overview of systematic reviews,» *PAIN*, vol. 162, pp. S80-S96, July 2021.
- [26] R. Moore, E. Fisher et al., «Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management: an overview of systematic reviews,» *PAIN*, vol. 7, n° 11, pp. S67-S79, 2021.
- [27] B. Shea, B. Reeves, G. Wells, M. Thuku, C. Hamel, J. Moran, D. Moher, P. Tugwell, V. Welch, E. Kristjansson et D. Henry, «AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both,» *BMJ*, vol. 358, 2017.
- [28] Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS), «Cannabis in der Schmerzmedizin V1.0,» 2018. [En ligne]. Available: <https://dgs-praxisleitlinien.de/cannabis/>. [Accès le 26 avril 2023].
- [29] APES / Regroupement des pharmaciens experts en soins palliatifs, Guide pratique des soins palliatifs: gestion de la douleur et autres symptômes, 5e éd., APES, Éd., 2017, p. 562.
- [30] APES, «Utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques - Outil clinique,» [En ligne]. Available: <https://www.apesquebec.org/publications/ouvrages-specialises>.
- [31] A. Noori, A. Miroshnychenko, Y. Shergill et e.a., «Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies,» *BMJ Open*, vol. 11, n° 1e047717, 2021.
- [32] B. Koppel, J. Brust, T. Fife, J. Bronstein, S. Youssof, G. Gronseth et D. Gloss, «Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology,» *Neurology*, vol. 82, pp. 1556-1563, 2014.
- [33] S. Nielsen, R. Germanos, M. Weier et al., «The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: a Systematic Review of Reviews.,» *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 18, n° 18, 2018.
- [34] E. Stockings, D. Zagic, G. Campbell, M. Weier, W. Hall, S. Nielsen et al., «Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence,» *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 89, pp. 741-753, 2018b.
- [35] D. Gloss et B. Vickrey, «Cannabinoids for epilepsy,» *Cochrane Database of Systematic reviews*, 2014.
- [36] S. Lattanzi, E. Trinka, P. Striano, C. Rocchi, S. Salvemini, M. Silvestrini et F. Brigo, «Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome,» *CNS Drugs*, vol. 35, n° 13, pp. 265-281, 2021.
- [37] M. Sherpa, N. Shrestha, B. Ojina et al., «Efficacy and Safety of Medical Marijuana in Migraine Headache: A Systematic Review,» *Cureus*, vol. 14, n° 112, 2022.
- [38] F. Lo Castro, C. Baraldi, L. Pellesi et S. Guerzoni, «Clinical Evidence of Cannabinoids in Migraine: A Narrative Review,» *J Clin Med*, vol. 11, n° 16, Mars 2022.
- [39] L. Mechtler, V. Bargnes, P. Hart, J. McVige et N. Saikali, «Medical Cannabis for Chronic Migraine: A Retrospective Review,» *Neurology*, Vols. 1 sur 292, supplement 15, 2019.
- [40] Y. Tang, T. K. et T. Rudisill, «The Effectiveness and Safety of Cannabidiol in Non-seizure-related Indications: A Systematic Review of Published Randomized Clinical Trials.,» *Pharm Med*, 2022.
- [41] M. Davis, «Cannabinoids for Symptom Management and Cancer Therapy: The Evidence.,» *JNCCN*, vol. 14, n° 17, pp. 915-922, 2016.
- [42] L. Smith et al., «Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy,» *Cochrane Database Syst Rev*, n° 111, 12 Nov 2015.
- [43] R. Chow et al., «Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting-a systematic review and meta-analysis.,» *Support Cancer Care*, vol. 28, n° 15, pp. 2095-2103, 2020.
- [44] D. Bowles, C. O'Bryant et al., «The intersection between cannabis and cancer in the United States,» *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 83, pp. 1-10, 2012.
- [45] N. Black, E. Stockings et al., «Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis.,» *Lancet Psychiatry*, vol. 6, n° 112, pp. 995-1010, 2019.
- [46] J. Sarris et al., «Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review.,» *BMC Psychiatry*, vol. 20, n° 124, 2020.

- [47] M. Mucke, M. Weier, C. Carter, J. Copeland, L. Degenhardt, H. Cuhls et al., «Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine,» *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, vol. 9, pp. 220-234, 2018b.
- [48] E. Lutge, A. Gray et N. Siegfried, «The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS,» *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 4, 2013.
- [49] T. Kafil, T. Nguyen, J. MacDonald et N. Chande, «Cannabis for the treatment of Crohn's disease,» *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 8, n° 111, 2018.
- [50] T. Kafil, T. Nguyen, J. MacDonald et N. Chande, «Cannabis for the treatment of ulcerative colitis,» *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 8, n° 111, 2018.
- [51] A. Passani, C. Posarelli, A. Sframeli, L. Perciballi, M. Pellegrini, G. Guidi et M. Figus, «Cannabinoids in Glaucoma Patients: The Never-Ending Story,» *J Clin Med*, vol. 9, n° 112, 2020.
- [52] G. Novack, «Cannabinoids for treatment of glaucoma,» *Curr Opin Ophthalmol*, vol. 27, n° 12, pp. 146-150, 2016.
- [53] G. Gobbi, T. Atkin, T. Zytynski, S. Wang, S. Askari, J. Boruff, M. Ware, N. Marmorstein, A. Cipriani, N. Dendukuri et al., «Association of cannabis use in adolescence and risk of depression, anxiety, and suicidality in young adulthood: a systematic review and meta-analysis,» *JAMA Psychiatry*, vol. 76, pp. 426-434, 2018.
- [54] M. Di Forti, D. Quattrone, T. Freeman, G. Tripoli, C. Gayer-Anderson, H. Quigley, V. Rodriguez, H. Jongsma, L. Ferraro, C. La Cascia et al., «The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study,» *Lancet Psychiatry*, vol. 6, pp. 429-436, 2019.
- [55] S. Nugent, B. Morasco, M. O'Neil, M. Freeman, A. Low, K. Kondo et al., «The effects of cannabis among adults with chronic pain and an overview of general harms: a systematic review,» *Annals of Internal Medicine*, vol. 167, pp. 319-331, 2017.
- [56] J. Yanes et al., «Effects of cannabinoid administration for pain: A meta-analysis and meta-regression,» *Exp Clin Psychopharmacol*, vol. 27, n° 14, pp. 370-382, 2019.
- [57] J. Aviram et G. Samuelli-Leichtag, «Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials,» *Pain Physician*, vol. 20, n° 16, pp. E755-E796, 2017.
- [58] E. Stockings, G. Campbell, W. Hall, S. Nielsen, D. Zagic, R. Rahman et al., «Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic non-cancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies.,» *PAIN*, vol. 159, pp. 1932-1954, 2018a.
- [59] A. Deshpande, A. Mailis-Gagnon, N. Zoheiry et S. Lakha, «Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials,» *Can Fam Physician*, vol. 61, n° 18, pp. e372-84, 2015.
- [60] M. Lynch et M. Ware, «Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials,» *J Neuroimmune Pharmacol*, vol. 10, n° 12, pp. 293-301, 2015.
- [61] H. Meng, B. Johnston, M. Englesakis, D. Moulin et A. Bhatia, «Selective cannabinoids for chronic neuropathic pain: a systematic review and metaanalysis,» *Anesthesia and Analgesia*, vol. 125, pp. 1638-1652, 2017.
- [62] M. Mücke, T. Phillips, L. Radbruch, F. Petzke et W. Hauser, «Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018a.
- [63] D. Boychuk, G. Goddard, G. Mauro et M. Orellana, «The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review.,» *J Oral Facial Pain Headache*, vol. 29, n° 11, pp. 7-14, 2015.
- [64] M. Andrae et al., «Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data,» *J Pain*, vol. 12, n° 11, pp. 1221-1232, p. 16, 2015.
- [65] E. Boland, M. Bennett, V. Allgar et J. Boland, «Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis,» *BMJ Support Palliat Care*, vol. 10, n° 11, pp. 14-24, 2020.
- [66] W. Häuser, P. Welsch, P. Klose, L. Radbruch et M. Fitzcharles, «Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain : A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials,» *Schmerz*, vol. 33, n° 15, pp. 424-436, 2019.
- [67] M. Fitzcharles et al., «Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials,» *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 68, n° 15, pp. 681-8, 2016.
- [68] A. Stevens et M. Higgins, «A systematic review of the analgesic efficacy of cannabinoid medications in the management of acute pain,» *Acta Anaesthesiol Scand*, vol. 61, n° 13, pp. 268-280, 2017.
- [69] B. Walitt, P. Klose, M. Fitzcharles, T. Phillips et W. Häuser, «Cannabinoids for fibromyalgia,» *Cochrane Database Syst Rev*, 2016.

INTERET THERAPEUTIQUE DU CANNABIS ET DES CANNABINOÏDES D'ORIGINE VEGETALE OU SYNTHETIQUE

7. GROUPE DE TRAVAIL

GT Cannabis

M. Yves BRUCH, coordinateur du GT, membre du CS,
Chargé de la rédaction de la présente recommandation
Pharmacien auprès du Contrôle médical de la sécurité sociale

M Sven Back, Pharmacien auprès de la Direction de la Santé

Dr Alexandre BILDORFF, représentant CS
Médecin spécialiste en neurologie

Dr Jean-Marc CLOOS, Médecin spécialiste en psychiatrie

Mme Sandrine COLLING, experte méthodologique
Cellule d'expertise médicale

Dr Jean-Claude LENEERS, représentant de la Société scientifique luxembourgeoise de
médecine générale

Dr Stefan RAUH, représentant de la Société luxembourgeoise en oncologie

Dr Isabelle ROLLAND, experte méthodologique
Cellule d'expertise médicale

Mme Anne-Cécile VUILLEMIN, membre du CS
Pharmacienne auprès de la Direction de la Santé

Les membres du GT ont déclaré [leurs conflits d'intérêts potentiels](#) avec le sujet de cette recommandation.

Secrétariat du Conseil Scientifique
conseil-scientifique.public.lu | csc@igss.etat.lu
B.P. 1308 | L-1013 Luxembourg
26, rue Ste Zithe | L-2763 Luxembourg | T +352 247-86284 | F +352 247-86225

INTERET THERAPEUTIQUE DU CANNABIS ET DES CANNABINOÏDES D'ORIGINE VEGETALE OU SYNTHETIQUE

8. ANNEXES

Tableau A : Liste des pathologies chroniques graves qualifiées d'affections de longue durée en application de l'article 19bis, alinéa 1er, point 5) du Code de la sécurité sociale

1	Accident vasculaire cérébral invalidant
2	Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques
3	Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques
4	Bilharziose compliquée
5	Insuffisance cardiaque, trouble du rythme, cardiopathies valvulaires, congénitales graves
6	Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses
7	Déficit immunitaire primitif, infection par le VIH
8	Diabète de type 1 et diabète de type 2
9	Forme grave des affections neurologiques et musculaires, épilepsie grave
10	Hémoglobinopathies, hémolyses, chroniques constitutionnelles et acquises sévères
11	Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves
12	Hypertension artérielle sévère
13	Maladie coronaire
14	Insuffisance respiratoire chronique grave
15	Maladie d'Alzheimer et autres démences
16	Maladie de Parkinson
17	Maladies métaboliques héréditaires
18	Mucoviscidose
19	Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique
20	Paraplégie
21	PAN, LEAD, sclérodémie généralisée
22	Polyarthrite rhumatoïde
23	Affections psychiatriques de longue durée
24	Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives
25	Sclérose en plaques
26	Scoliose structurale évolutive
27	Spondylarthrite ankylosante grave
28	Suites de transplantation d'organe
29	Tuberculose active
30	Tumeur maligne
31	Affections dites "hors liste"
32	Polypathologies

Ne sont considérées au titre de l'affection de longue durée 31 «Affections dites hors liste» que les maladies graves de forme évolutive ou invalidante comportant un traitement prolongé d'une durée prévisible supérieure à six mois.

Ne sont considérées au titre de l'affection de longue durée 32 «Polypathologies» que les pathologies caractérisées entraînant un état pathologique invalidant et nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à six mois.

Tableau B : Revues systématiques dans le traitement des douleurs

Pathologie	Publication	Conclusions
Douleurs (tous types)	Fisher et al. [22]	The evidence neither supports nor refutes claims of efficacy and safety for cannabinoids, cannabis, or CBM in the management of pain.
	Allan GM et al. [19]	There is some uncertainty about whether cannabinoids improve pain, but if they do, it is neuropathic pain and the benefit is likely small. Adverse effects are very common, meaning benefits would need to be considerable to warrant trials of therapy.
Douleurs chroniques	Wang et al. [23]	Moderate to high certainty evidence shows that non-inhaled medical cannabis or cannabinoids results in a small to very small improvement in pain relief, physical functioning, and sleep quality among patients with chronic pain, along with several transient adverse side effects, compared with placebo.
	Nugent et al. [55]	Limited evidence suggests that cannabis may alleviate neuropathic pain in some patients, but insufficient evidence exists for other types of chronic pain. Among general populations, limited evidence suggests that cannabis is associated with an increased risk for adverse mental health effects.
	Yanes et al. [56]	These outcomes suggest that cannabinoid-based pharmacotherapies may serve as effective replacement/adjunctive options regarding pain, however, additional research is warranted. Additionally, given demonstrated neurocognitive side effects associated with some constituent cannabinoids (i.e., THC), subsequent work may consider developing novel therapeutic agents that capitalize on cannabis's analgesic properties without producing adverse effects.

	Aviram et al. [57]	The current systematic review suggests that CBMs might be effective for chronic pain treatment, based on limited evidence, primarily for neuropathic pain (NP) patients. Additionally, GI AEs occurred more frequently when CBMs were administered via oral/oromucosal routes than by inhalation.
	Whiting et al. [11]	There was moderate-quality evidence to support the use of cannabinoids for the treatment of chronic pain and spasticity.(...) Cannabinoids were associated with an increased risk of short-term AEs.
Douleurs chroniques non cancéreuses	Stockings et al. [58]	Evidence for effectiveness of cannabinoids in CNCP is limited. Effects suggest that number needed to treat to benefit is high, and number needed to treat to harm is low, with limited impact on other domains. It seems unlikely that cannabinoids are highly effective medicines for CNCP.
	Deshpande et al. [59]	There is evidence for the use of low-dose medical marijuana in refractory neuropathic pain in conjunction with traditional analgesics. However, trials were limited by short duration, variability in dosing and strength of delta-9-THC, and lack of functional outcomes. Although well tolerated in the short term, the long-term effects of psychoactive and neurocognitive effects of medical marijuana remain unknown.
	Lynch et al. [60]	This review adds further support that currently available cannabinoids are safe, modestly effective analgesics that provide a reasonable therapeutic option in the management of chronic non-cancer pain.
Douleurs chroniques neuropathiques	Meng et al. [61]	Selective cannabinoids provide a small analgesic benefit in patients with chronic NP. There was a high degree of heterogeneity among publications included in this SR-MA. Well-designed, large, randomized studies are required to better evaluate specific dosage, duration of

		intervention, and the effect of this intervention on physical and psychologic function.
	Mücke et al. [62]	The potential benefits of cannabis-based medicine (herbal cannabis, plant-derived or synthetic THC, THC/CBD oromucosal spray) in chronic neuropathic pain might be outweighed by their potential harms.
	Boychuck et al. [63]	Cannabis-based medicinal extracts used in different populations of chronic nonmalignant neuropathic pain patients may provide effective analgesia in conditions that are refractory to other treatments. Further high-quality studies are needed to assess the impact of the duration of the treatment as well as the best form of drug delivery.
Douleurs neuropathiques	Andrae et al. [64]	This novel Bayesian meta-analysis of individual patient data from 5 randomized trials suggests that inhaled cannabis may provide short-term relief for 1 in 5 to 6 patients with neuropathic pain. Pragmatic trials are needed to evaluate the long-term benefits and risks of this treatment.
Douleurs cancéreuses	Boland et al. [65]	Studies with a low risk of bias showed that for adults with advanced cancer, the addition of cannabinoids to opioids did not reduce cancer pain.
	Häuser et al. [66]	Very low quality evidence suggests that oromucosal nabiximols and THC have no effect on pain, sleep problems and opioid consumption in patients with cancer pain with insufficient pain relief from opioids.
Douleurs rhumatismales	Fitzcharles et al. [67]	Extremely small sample sizes, short study duration, heterogeneity of rheumatic conditions and products, and absence of studies of herbal cannabis allow for only limited conclusions for the effects of cannabinoids in rheumatic conditions. Pain relief and effect on sleep may have some potential therapeutic benefit, but with considerable mild to moderate adverse

		events. There is currently insufficient evidence to recommend cannabinoid treatments for management of rheumatic diseases pending further study.
Douleurs aiguës	Stevens et al. [68]	On the basis of the available randomized controlled trial evidence, cannabinoids have no role in the management of acute pain.
Fibromyalgie	Walitt et al. [69]	We found no convincing, unbiased, high quality evidence suggesting that nabilone is of value in treating people with fibromyalgia. The tolerability of nabilone was low in people with fibromyalgia.