

Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 21 octobre 2022

Par Jean-Guillaume Lopez

Né(e) le 25/06/1989 à Périgueux (24)

Etude des effets antalgiques et immunomodulateurs du cannabis et des cannabinoïdes dans les maladies auto-immunes : revue de la littérature et rédaction d'un protocole d'essai clinique pour le traitement de la douleur chronique liée au lupus érythémateux systémique.

Thèse dirigée par Monsieur le Pr **Kim Heang Ly**

Examineurs :

Madame le Pr **Anne-Laure Fauchais**, service de médecine interne, CHU de Limoges

Madame le Dr **Armelle Marie-Daragon**, pharmacie à usage intérieur, CHU de Limoges

Monsieur le Dr **Paul-Antoine Quesnel**, service de soins palliatifs, CHU de Limoges

Monsieur le Pr **Franck Saint-Marcoux**, laboratoire de toxicologie biologique et médico-légale, Centre de Biologie et Recherche en Santé, Limoges



Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 octobre 2022

Par Jean-Guillaume Lopez

Né(e) le 25 juin 1989 à Périgueux

Etude des effets antalgiques et immunomodulateurs du cannabis et des cannabinoïdes dans les maladies auto-immunes : revue de la littérature et rédaction d'un protocole d'essai clinique pour le traitement de la douleur chronique liée au lupus érythémateux systémique.

Thèse dirigée par le Monsieur Pr **Kim Heang Ly**

Examineurs :

Madame le Pr **Anne-Laure Fauchais**, service de médecine interne, CHU de Limoges

Madame le Dr **Armelle Marie-Daragon**, pharmacie à usage intérieur CHU de Limoges

Monsieur le Pr **Paul-Antoine Quesnel**, service de soins palliatifs, CHU de Limoges

Monsieur le Pr **Franck Saint-Marcoux**, laboratoire de toxicologie biologique et médico-légale, Centre de Biologie et Recherche en Santé, Limoges

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur Pierre-Yves ROBERT

Assesseurs

Madame le Professeur Marie-Cécile PLOY

Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL

Monsieur le Professeur Philippe BERTIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION

MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
----------------	---------

Maitres de Conférences des Universités associés à mi-temps

SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2021 au 31-08-2022)
----------------	---

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

HOUDARD Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2022)

LAUCHET Nadège (du 01-09-2020 au 31-08-2023)

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ADENIS Jean-Paul du 01-09-2017 au 31-08-2021

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2018 au 31.08.2021

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2021

BUCHON Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2022

DARDE Marie-Laure du 01-09-2021 au 31-08-2023

DESSPORT Jean-Claude du 01-09-2020 au 31-08-2022

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2022

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2021

TREVES Richard du 01-09-2020 au 31-08-2022

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2021

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2019 au 31.08.2022

VIROT Patrice du 01.09.2018 au 31.08.2022

Assistants Hospitaliers Universitaires

APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARGOULON Nicolas	PNEUMOLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
AVRAM Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERRAHAL Insaf	NEPHROLOGIE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE
BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE

BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CAUDRON Sébatien	RADIOLOGIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COMPAGNON Roxane	CHIRURGIE INFANTILE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESCLEE de MAREDSOUS Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
DOUSSET Benjamin	CARDIOLOGIE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FIKANI Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
GUILLAIN Lucie	RHUMATOLOGIE
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAUVRAY Thomas	PEDIATRIE
LEMNOS Leslie	NEUROCHIRURGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE

PIRAS Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER	Maxime OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SANCHEZ Florence	CARDIOLOGIE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
SERY Arnaud	ORL
TARDIEU Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément

RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE

Remerciements

Aux Pr Anne-Laure Fauchais et Kim Ly pour leur bienveillance, leur disponibilité et leur ouverture d'esprit. A l'accueil que vous m'avez donné depuis le début de l'internat et la dynamique que vous portez dans le service de médecine interne.

Aux Dr Marie-Daragon, Dr Quesnel et Pr Saint-Marcoux de m'avoir fait l'honneur et l'amitié d'être membres de ce jury.

A ma petite famille, Mailys, Annaëlle, Kilian et Loïc, pour me supporter tous les jours et de m'apporter leur amour.

A mes parents, ma grand-mère qui m'ont soutenu sur ce long parcours et qui ont toujours été présents. Pour tous ces moments de bonheur que nous avons pu partager et bien d'autres à venir.

A mes frères, ma tante, ma cousine, ma belle-sœur et mes nièces avec qui les moments de retrouvaille sont toujours d'une chaleur unique.

A mes beaux-parents, pour leur gentillesse, leur bienveillance et les bons soins qu'ils portent à nos enfants.

A ceux qui sont partis, qui m'ont beaucoup transmis, ma grand-mère Louissette, mon grand-père Raoul.

A mes amis, Aymeric, François, Maxime, ma seconde famille de cœur.

A Marie-Anne, Vincent, Côme et Léon, avec qui je ressens toujours cet immense bonheur de partager nos moments de vie.

A l'ensemble du service de médecine interne pour leur disponibilité et leur gentillesse.

A l'ensemble des médecins avec qui j'ai pu travailler, échanger et qui ont construit par leur valeur humaine et médicale mon apprentissage de la médecine. Tout particulièrement Kim Ly, Anne-Laure Fauchais, Holy Bezanahary, Guillaume Gondran, Eric Liozon, Sylvain Palat, Sylvie Nadalon, Julie Abraham, Stéphane Girault, Julien Vaidie, Anne-Laure Fedou, Thomas Daix.

« Savoir ne suffit pas, nous devons appliquer. Vouloir ne suffit pas, il faut faire. »

Goethe

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Résumé.....	22
Introduction	23
I. Usage du cannabis et des cannabinoïdes	24
I.1. Définitions.....	24
I.2. Historique, ethnobotanique et ethnopharmacologie	24
I.2.1. Historique	24
I.2.2. Ethnobotanique	26
I.2.3. Ethnopharmacologie.....	28
I.3. Epidémiologie	30
I.3.1. Usage récréatif	30
I.3.2. Usage médical.....	32
I.4. Cadre légal et juridique	32
I.4.1. Généralités	32
I.4.2. Cannabis à usage récréatif.....	34
I.4.3. Cannabis à usage médical	36
I.4.3.1. Hors Union Européenne.....	36
I.4.3.2. En Europe.....	36
I.4.3.3. En France	37
II. Pharmacodynamie des cannabinoïdes.....	40
II.1. Caractéristiques des cannabinoïdes	40
II.1.1. Classification	40
II.1.1.1. Endocannabinoïdes	40
II.1.1.2. Cannabinoïdes et dérivés.....	41
II.1.1.2.1. Cannabinoïdes de type tétrahydrocannabinol (THC)	41
II.1.1.2.2. Cannabinoïdes de type cannabinoïde (CBN) et cannabidiol (CBD)	42
II.1.1.2.3. Cannabinoïdes de type cannabigerol (CBG).....	43
II.1.1.2.4. Cannabinoïdes de type cannabichromène (CBC)	43
II.1.1.2.5. Dérivés de synthèse des cannabinoïdes.....	44
II.1.2. Récepteurs des cannabinoïdes	45
II.1.2.1. Caractéristiques et distribution des récepteurs aux cannabinoïdes	45
II.1.2.2. Agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes	47
II.1.2.3. Effet d'entourage.....	48
II.1.3. Pharmacocinétique des principaux cannabinoïdes et principes galéniques (107).....	49
II.1.3.1. Tétrahydrocannabinol et cannabidiol.....	49
II.1.3.1.1. Absorption	49
II.1.3.1.2. Distribution	49
II.1.3.1.3. Métabolisme, élimination	49
II.1.3.1.4. Relations « dose-effet » et « concentration-effet ».....	49
II.1.3.2. Extraits standardisés de cannabis à teneurs fixes en THC et CBD	50
II.1.4. Rôles physiologiques des endocannabinoïdes (123)	51
II.1.4.1. Sur le plan neurologique	51
II.1.4.2. Sur le plan immunologique.....	52
II.1.4.3. Sur le plan métabolique	52
II.1.4.4. Sur le plan de la douleur	53
II.1.4.5. Sur le plan cardiovasculaire	53
II.1.4.6. Autres effets.....	53

II.2. Données précliniques des cannabinoïdes <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> chez l'animal	53
II.2.1. Effet antalgique	53
II.2.1.1. Généralités : voies de signalisation de la douleur.....	53
II.2.1.2. Pharmacologie de la douleur et cannabinoïdes (103).....	54
II.2.1.3. Méta-analyse sur l'effet antalgique dans les modèles animaux	56
II.2.2. Effets anti-inflammatoires	56
II.2.2.1. Généralités : lien entre système immunitaire et douleur inflammatoire	56
II.2.2.2. Phytocannabinoïdes et de synthèse.....	57
II.2.3. Effets sur l'immunité cellulaire et humorale.....	60
II.2.3.1. Sur l'immunité cellulaire (Figure 28)	60
II.2.3.2. Sur l'immunité humorale.....	62
II.2.3.3. Particularités de certains cannabinoïdes au niveau immunitaire.....	63
II.2.3.3.1. Δ^9 -tétrahydrocannabinol.....	63
II.2.3.3.2. Cannabinol	63
II.2.3.3.3. Cannabidiol	64
II.2.3.3.4. Acide ajulemique (ou lenabasum).....	64
II.3. Développement du cannabis à usage médical	65
II.3.1. Historique	65
II.3.2. Production et utilisation	65
II.3.3. Exemple d'indication : la douleur	66
II.3.3.1.1. Généralités	66
II.3.3.1.2. Méta-analyses	68
II.3.3.1.3. Score de propension.....	70
II.3.3.1.4. Registre allemand de la douleur	71
II.3.3.1.5. Cas particulier : la fibromyalgie	71
II.4. Principaux effets indésirables.....	71
III. Cannabinoïdes et maladies auto-immunes	73
III.1. Généralités	73
III.2. Exemples de pathologies auto-immunes.....	74
III.2.1. Lupus	74
III.2.1.1. Physiopathologie du lupus érythémateux systémique	74
III.2.1.1.1. Généralités	74
III.2.1.1.2. Place du système endocannabinoïde dans le lupus.....	76
III.2.1.2. Mécanismes immunomodulateurs des cannabinoïdes dans le lupus.....	77
III.2.2. Sclérodémie systémique	78
III.2.3. Dermatomyosite	78
III.2.4. Rhumatismes inflammatoires.....	79
III.2.4.1. Polyarthrite rhumatoïde	79
III.2.4.2. Arthrite juvénile idiopathique	80
III.2.4.3. Autres	80
III.2.5. Maladies inflammatoires chroniques du tube digestif	80
III.2.6. Autres pathologies autoimmunes.....	81
III.2.6.1. Hépatites auto-immunes	81
III.2.6.2. Myasthénie auto-immune	81
III.2.6.3. Néphropathies autoimmunes.....	81
III.3. Etude CANNALIM 2022	81
III.3.1. Pertinence de l'étude.....	81
III.3.2. Design de l'étude.....	82
III.3.2.1.1. Etude de type non RIPH.....	82

III.3.2.1.2. Choix des données traitées	82
III.3.3. Dispositions réglementaires.....	83
III.3.3.1. Méthodologie	83
III.3.3.2. Accord réglementaire	83
III.4. Rédaction d'un protocole d'essai clinique thérapeutique : protocole CALIMPAS.....	83
Conclusion	144
Références bibliographiques	146
Annexes	177
Serment d'Hippocrate.....	198

Table des illustrations

Figure 1. Le terme cannabis en plusieurs langues.....	25
Figure 2. Représentation du dieu égyptien <i>Seshat</i> avec une tige de <i>Cannabis</i> dans sa chevelure.....	25
Figure 3. Traité médiéval de botanique de l'Angleterre ou du Nord de la France de la fin du XII ^{ème} siècle, représentant un plant de <i>Cannabis</i> , collection de la <i>British Library</i>	26
Figure 4. Monographie de <i>Cannabis sativa</i> Linné tiré de l'Herbier médicinal de Franz Eugen Köhler, 1887, Allemagne.	27
Figure 5. (a) <i>Cannabis sativa</i> L., (b) et (c) Distinctions morphologiques des feuilles entre les 3 espèces.....	27
Figure 6. Formes de cannabis.....	28
Figure 7. Trichomes glandulaires de <i>C. sativa</i> L. Tiré de Bonini et al., <i>J of Ethnopharmacol</i> , 2018.....	29
Figure 8. Biosynthèse des principaux cannabinoïdes.....	30
Figure 9a. Prévalence annuelle mondiale de l'utilisation du cannabis en 2016. 9b. Cartographie représentant la prévalence annuelle mondiale.....	31
Figure 10. Etat des législations sur la vente du cannabis médical et non médical.....	33
Figure 11. Peines encourues pour la détention de petites quantités de cannabis dans l'Union européenne.....	35
Figure 12. Structures des endocannabinoïdes.....	40
Figure 13. Principales voies de biosynthèse et de dégradation des 2 principaux endocannabinoïdes (AEA et 2-AG).....	41
Figure 14. Structure chimique des principaux cannabinoïdes.....	42
Figure 15. Principaux phytocannabinoïdes.....	43
Figure 16. Structure des analogues des cannabinoïdes.....	44
Figure 17. Acide ajulemique.....	45
Figure 18. Localisations neurologiques des récepteurs aux cannabinoïdes.....	46
Figure 19. Distribution des récepteurs aux cannabinoïdes au sein des cellules immunitaires et tissus.....	46
Figure 20. Schéma de la dégradation des endocannabinoïdes au sein des lymphocytes et mastocytes humains.....	47
Figure 21. Valeurs de coefficient d'inhibition (K_i) des principaux ligands des récepteurs aux cannabinoïdes pour le déplacement des sites de liaison spécifique d'un composé tritié <i>in vitro</i> chez le rat, la souris ou l'humain.....	48
Figure 22. Effet ressenti du THC en fonction de la concentration sanguine selon la voie d'administration.....	50
Figure 23. Schéma simplifié représentant la signalisation nociceptive et sa modulation par les cannabinoïdes et autres principaux antalgiques.....	55

Figure 24. Effets des cannabinoïdes sur les cytokines pro-inflammatoires.	58
Figure 25. Effets des principaux cannabinoïdes sur la balance cytokinique pro- versus anti-inflammatoire, issus de 26 études <i>in vivo</i> chez l'animal.	58
Figure 26. Mécanismes antiinflammatoires hypothétiques de l'acide ajulemique (AJA) et du N-arachidonoylglycine (NAGly).	59
Figure 27. Effets des cannabinoïdes sur l'immunité adaptative et les lymphocytes T helper.	62
Figure 28. Principaux effets des cannabinoïdes sur l'immunité cellulaire.	63
Figure 29. Le rôle des polymorphismes génétiques déterminants dans la pathogénèse du LES.	74
Figure 30. Physiopathologie du lupus érythémateux systémique.	75
Figure 31. Flow chart schématisant la recherche de revue systématique de la littérature sur le cannabis et ses dérivés et les pathologies autoimmunes dans Pubmed.	187

Table des tableaux

Tableau 1. Voies d'administration et durée de l'effet des médicaments à base de cannabis.	51
Tableau 2. Liste des méta-analyses des essais randomisés évaluant les cannabinoïdes comme antalgiques.	178
Tableau 3. Données précliniques <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> dans les modèles animaux et chez l'humain des effets anti-inflammatoires des cannabinoïdes.	180
Tableau 4. Essais randomisés de phase III évaluant l'acide ajulemique dans des pathologies autoimmunes.	185
Tableau 5. Effets immunologiques des endocannabinoïdes chez l'animal et l'Homme.	186

Abréviations

ACR : *american college of rheumatology*
AEA : arachidonoyléthanolamide ou anandamide
AMM : autorisation de mise sur le marché
AMT : *anandamide membrane transporter*
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATU : autorisation temporaire d'utilisation
2-AG : 2-arachidonoylglycerol
CB1, CB2 : récepteurs de type 1 et 2 des cannabinoïdes
CBD : cannabidiol
CBN : cannabinoïde
CSST : comité scientifique spécialisé temporaire
DAG : diacylglycérol
DAGL : diacylglycérol lipase
EC : endocannabinoïdes
FAAH : *fatty acid amide hydrolase*
FDA : *food and drugs administration*
IASP : *international association for study of pain*
IFN α , β , γ : interféron alpha, bêta, gamma
IL 1, 6, etc : interleukines
LES : lupus érythémateux systémique
LPS : lipopolysaccharide
MDSCs : *myeloid-derived suppressor cells*
MGL : monoacylglycérol lipase
miRNA : acide ribonucléique messenger interférent
MMPs : *matrix metalloproteinases*
NAPE : N-arachidonylphosphatidyléthanolamine
NETs : *neutrophil extracellular traps*
NF-AT : *nuclear factor of activated T-cells*
NF- κ B : *nuclear factor kappa B*
NGF : *nerve growth factor*
NK : lymphocytes *natural killers*
NO : nitric oxide ou monoxyde d'azote
NOS : nitric oxide synthetase
NRVM : noyaux rostro-ventraux de la médulla
OFDT : observatoire français des drogues et toxicomanies
OMC : office du cannabis médical (Pays-Bas)
PBMCs : *peripheral blood mononuclear cells*
PEA : palmiléthanolamide
PGIC : *patient global impression of change*
PR : polyarthrite rhumatoïde
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise humaine
SLICC : *systemic lupus international collaborating clinics*
T_H1, 2 : lymphocytes T *helpers* 1 et 2
 Δ 9-THC ou THC: delta-9-tetrahydrocannabinol
TLR : *toll-like receptor*
TNF α : *tumor necrosis factor alpha*
UE : Union Européenne

Résumé

Le cannabis et les cannabinoïdes sont utilisés depuis près de cinq millénaires avant JC pour leurs propriétés industrielles et médicales. Du fait de son statut de stupéfiant, l'usage récréatif du cannabis est toujours globalement interdit dans la plupart des pays du Monde, expliquant les freins sur le développement de son usage médical. L'identification d'un système endocannabinoïde, de son implication physiologique et de la pharmacologie des principaux phytocannabinoïdes (Δ^9 -tétrahydrocannabinol, cannabidiol) depuis les années 1970s à 1990s ont permis le développement de médicaments tels que le dronabinol pour le traitement des nausées secondaires aux chimiothérapies, le nabiximols (Δ^9 -tétrahydrocannabinol + cannabidiol) pour le traitement de la spasticité liée à la sclérose en plaques (SEP) et le cannabidiol pour le traitement de l'épilepsie réfractaire de l'enfant. Deux types de récepteurs aux cannabinoïdes ont été individualisés : celui de type 1 principalement distribué dans le système nerveux central et périphérique, et de type 2, de distribution périphérique notamment au sein des cellules immunitaires et de la rate. Les modèles animaux principalement murins suggèrent également des effets antalgiques et immunomodulateurs qui ont motivé l'évaluation du cannabis et des cannabinoïdes en tant que traitement de certains syndromes douloureux chroniques, notamment la douleur liée à la spasticité de la SEP, la douleur neuropathique conduisant à des effets significatifs mais modérés. A ce jour, peu d'essais les ont évalués pour le traitement de la douleur chronique liée aux pathologies autoimmunes, dont un seul pour le lupus érythémateux systémique. Par cette thèse, une revue de la littérature sur les effets antalgiques et immunomodulateurs du cannabis et des cannabinoïdes a été réalisée et un protocole d'essai clinique randomisé a été rédigé pour étudier les effets antalgiques sur la douleur chronique du lupus érythémateux systémique.

Introduction

Malgré son usage traditionnel ancien, le cannabis reste à l'heure actuelle dans l'esprit collectif rattaché uniquement à son statut de drogue. Du fait de ses effets psychoactifs, il est classé comme produit stupéfiant au niveau international par la Convention sur les drogues narcotiques des Nations-Unies en 1961. En 2016, plus de 192 millions d'adultes utilisaient du cannabis, soit environ 3.9 % de la population mondiale adulte (1), faisant de cette drogue illicite celle la plus utilisée. Le débat sur la légalisation de son usage récréatif reste un sujet fait de controverses dans de nombreux pays. Par ailleurs, le cannabis présente 2 principaux intérêts. Sur le plan industriel, le chanvre ou variété de *Cannabis sativa* riche en fibres et pauvre en cannabinoïdes, est exploité depuis des siècles pour la fabrication de textiles, de matériaux isolants dans le bâtiment, de cosmétiques, en papeterie, en alimentation humaine et animale, comme biocarburant, etc. Sur le plan médical, les recherches scientifiques ont permis d'identifier une pharmacologie des cannabinoïdes (2), l'implication en physiologie humaine d'un système endocannabinoïde (3–5) et de développer des médicaments dans le traitement de certains symptômes telles que les douleurs en lien avec la spasticité de la sclérose en plaques, les nausées provoquées par les chimiothérapies, l'anorexie en situation de cancer ou encore certaines formes d'épilepsie réfractaire de l'enfant (6–8).

Le but principal de cette thèse est de synthétiser l'ensemble des données scientifiques sur l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes, en ciblant particulièrement leurs effets antalgiques et sur le système immunitaire.

La structure de ce travail repose sur 3 parties :

La première partie précise l'usage du cannabis et des cannabinoïdes, en s'attachant aux aspects historiques, ethniques, épidémiologiques et législatifs.

La deuxième partie étudie la pharmacodynamie des cannabinoïdes en détaillant leur classification, le rôle du système endocannabinoïdes, les principaux effets précliniques dans les modèles animaux et les effets indésirables chez l'Homme.

La troisième partie est dédiée à l'étude des effets antalgiques et immunomodulateurs des principaux cannabinoïdes sur certaines pathologies auto-immunes. Une étude observationnelle rétrospective CANNALIM visant à identifier les caractéristiques démographiques et cliniques de patients traités par cannabinoïdes et d'évaluer l'effet antalgique de ce traitement par l'intermédiaire d'un score de propension a été élaborée. La rédaction d'un protocole d'essai clinique randomisé sur l'étude des effets antalgiques de cannabinoïdes dans le lupus érythémateux systémique (CALIMPAS) est faite en conclusion de ce travail.

I. Usage du cannabis et des cannabinoïdes

I.1. Définitions

Le terme cannabinoïdes (CB) a été utilisé pour la première fois par Mechoulam et Gaoni en 1967 pour désigner des composés terpène-phénoliques à 21 atomes de carbone uniquement produits par la plante *Cannabis sativa* (9). Depuis la découverte du premier endocannabinoïde, l'anandamide (AEA) par DiMarzo et Fontana en 1995 (10), le terme CB définit l'ensemble des principes actifs, soit endogènes, dérivés du métabolisme de l'acide éicosanoïde, soit exogènes ou phytocannabinoïdes, extraits notamment des espèces végétales du genre *Cannabis*, exerçant un effet pharmacologique via les récepteurs aux cannabinoïdes de type 1 (CB1) et/ou de type 2 (CB2).

L'usage récréatif du cannabis et des cannabinoïdes désigne l'utilisation à des fins non médicales, personnelles ou non, du cannabis quelque soit sa forme (herbe, résine, extraits secs). L'usage médical correspond à une utilisation à des fins thérapeutiques, soumis en France à une prescription médicale, et dont les formes médicamenteuses sont dispensées par une pharmacie hospitalière ou officinale.

I.2. Historique, ethnobotanique et ethnopharmacologie

I.2.1. Historique

Les données archéologiques ont identifié sa culture en Chine dès le Néolithique, pour des utilisations diverses et variées : fabrication de textiles, à visée alimentaire, médicinale, hallucinogène pour des rites chamaniques/religieux (11). La plupart des variétés modernes de *C. sativa* cultivées étaient dédiées à la production de filets de pêche, cordes, ficelles, textiles et du papier (12,13). Il a pu être ainsi retrouvé au début des années 2000, dans une tombe d'un chaman caucasien, vieille de près de 2700 ans avant J.C., proche de Turpan en Chine (14). Cette découverte scientifique correspond à la plupart des études menées du XVIII au XX^{ème} siècles par des ethnobotanistes tels que De Bunge, De Candolle, Bouquet, Sharma, Vivalov, concluant à son origine en Asie Centrale. Ainsi, il y a presque 2700 ans, l'empereur Shen Nung établissait la première pharmacopée chinoise, dans laquelle le *C. sativa* était prescrit pour la fatigue, les rhumatismes et le paludisme, et les graines, riches en acide γ -linoléique, pour l'eczéma, le psoriasis et les maladies inflammatoires (15). La plupart des peuples antiques (Grecques, Romains, Assyriens, Arabes) (Figure 1) et de l'époque médiévale (Figure 3) relatent son utilisation (16). Trois principales préparations existent, connues sous les noms indiens de *bhang* (mélange de fleurs, feuilles, tiges, graines), *ganja* (sommités fleuries femelles non fécondées ou « sinsemilla ») et *charas* ou *hashish* en Arabie (Figure 6) (mélange de résines issues du frottement ou tamisage des trichomes glandulaires des fleurs). Le terme *marijuana* (de l'espagnol *marihuana*) désigne quant à lui le mélange de feuilles séchées et de sommités fleuries qu'utilisaient les populations d'Amérique Centrale. Quant au terme de *chanvre*, il se rapporte aux variétés industrielles de *Cannabis sativa* riches en fibres et pauvres en cannabinoïdes.

Son utilisation semblait exister également dans l'Égypte Antique comme le suggère l'archéologue anglais C. Dawson (17) (Figure 2). Un des plus anciens exemples écrits de son usage médicinal figure dans *Papyrus Ramesseum III, A 26, ca.* datant de 1700 ans avant J.C. le proposant comme « traitement pour les yeux : céleri, chanvre sont broyés et laissés dans la rosée toute une nuit puis les deux yeux du patient doivent être lavés avec, tôt le matin ». Cet usage a été poursuivi dans les années 1970s puisque Hepler et Cooler ont démontré l'effet

sur la diminution de la pression intra-oculaire dans le glaucome chronique (18), et par d'autres effets positifs sur cette pathologie par le biais d'autres mécanismes (diminution de la neurotoxicité, du stress oxydatif).

𐎗 𐎗 𐎗	Sumerian: A.ZAL.LA
𐎗 𐎗 𐎗 𐎗 𐎗	Akkadian: <i>azallû</i>
𐎗 𐎗 𐎗 𐎗 𐎗	Hieroglyphic: <i>shemshemet</i>
麻	Chinese <i>kanji</i> : <i>ma</i>
धातुभ्य	Sanskrit: <i>bhang</i>
شهدانج	Persian: <i>shadanaj</i>
קוח בשם	Hebrew: <i>kaneh bosem</i>
κάνναβις	Greek: <i>cannabis</i>

Figure 1. Le terme cannabis en plusieurs langues.
Tiré de Russo et al., Chem. Biodivers., 2007.

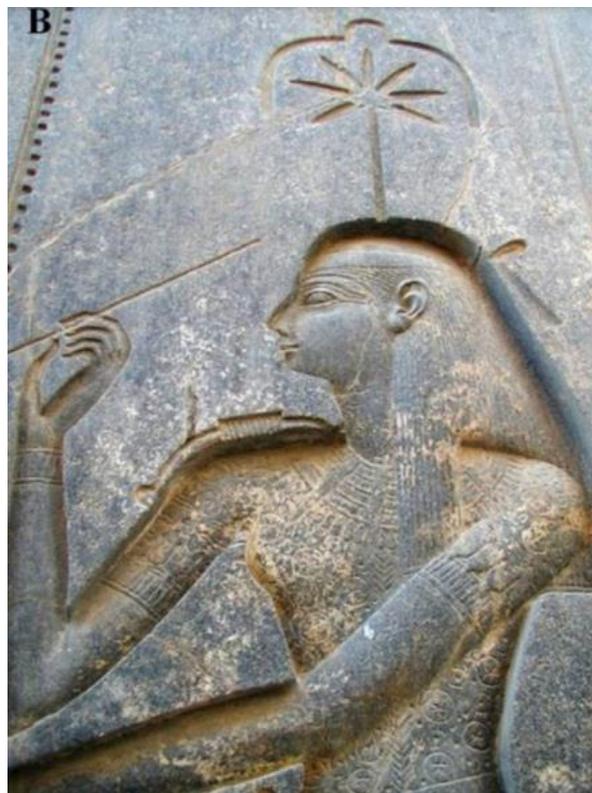


Figure 2. Représentation du dieu égyptien *Seshat* avec une tige de *Cannabis* dans sa chevelure.
Tiré de Bonini et al., J of Ethnopharm 2018.



Figure 3. Traité médiéval de botanique de l'Angleterre ou du Nord de la France de la fin du XII^{ème} siècle, représentant un plant de *Cannabis*, collection de la *British Library*.

1.2.2. Ethnobotanique

Le *Cannabis sativa* L. est une plante herbacée annuelle, dioïque, de la famille des Cannabinacées (Figure 4). Le terme botanique de *C. sativa* a été probablement utilisé pour la première fois par L. Fuchs dans son herbier de 1542 (19), ne le distinguant probablement pas des autres espèces de cannabis. Les premières descriptions botaniques systématiques ont été faites au XVIII^{ème} siècle par les botanistes suédois Carl von Linné et français Jean-Baptiste de Lamarck. Une première taxonomie botanique, établie par Schultes et al., et Anderson, a permis de différencier 3 espèces selon leurs caractéristiques morphologiques : *Cannabis sativa* L. (plante haute, arborescences pour la fabrication de fibres, des graines pour l'usage psychoactif), *Cannabis indica* Lam. (plante de petite taille, plants à feuilles larges, provenant d'Afghanistan, pour la production du *hashish*), et *Cannabis ruderalis* Jan. (plante de petite taille, faible teneur en cannabinoïdes) (Figure 5).

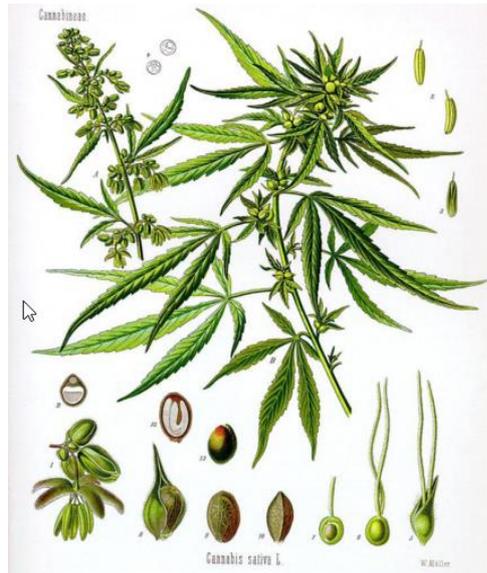


Figure 4. Monographie de *Cannabis sativa* Linné tiré de l'Herbier médical de Franz Eugen Köhler, 1887, Allemagne.

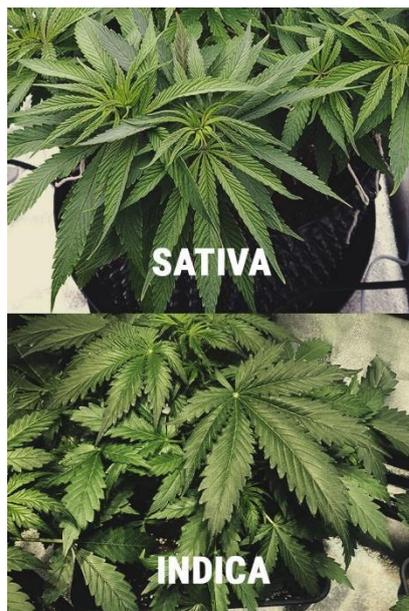


Figure 5. (a) *Cannabis sativa* L., (b) et (c) Distinctions morphologiques des feuilles entre les 3 espèces.

Une deuxième taxonomie basée sur l'étude chimique et génétique (analyses des allozymes), établie par Hillig et Mahlberg, sépare 2 groupes génétiques, dont les origines respectives du *Cannabis sativa* et *indica* seraient le Kazakhstan et l'Ouest de l'Himalaya(20).



Figure 6. Formes de cannabis.

(a) *bhang*, Maroc. (b) *ganja* or *sinsemilla*, (photo E. B. R., Hash, Marihuana et Hemp Museum, Amsterdam), (c) *charas*, ou *hashish*, Maroc, (d) *hashish tamisé*, Amsterdam, (e) *water hash*, Amsterdam. Tiré de Russo et al., Chem Biodivers., 2007.

I.2.3. Ethnopharmacologie

En 1830, le médecin français J.J. Moreau étudiait les effets psychotropes du cannabis sur les « maladies mentales », suggérant qu'il pouvait provoquer des hallucinations et des syndromes délirants chez les patients psychotiques (21). En Europe, un des pionniers de l'utilisation du cannabis à visée thérapeutique est Sir William O'Shaughnessy, médecin et chimiste irlandais, qui a étudié les propriétés médicinales de cette plante tirées des médecines traditionnelles notamment indienne. Il a publié une section détaillée sur le cannabis dans *Bengal Dispensatory and Pharmacopoeia* en 1842 (22). Il a mis au point notamment un « remède » à base de cannabis comme anticonvulsivant (23). Par la suite, son utilisation a été introduite dans la médecine anglaise du XIX^{ème} siècle comme antalgique, anti-inflammatoire, anti-émétique et anti-convulsivant (24).

Plus récemment dans la médecine moderne, bien que la plante fût inscrite à la pharmacopée des Etats-Unis environ un siècle plus tôt en 1857 (25), elle prit le statut de « criminel » dès 1937, contre l'avis de l'Association Médicale Américaine, et sa production, possession ou transfert sont interdites par une loi fédérale « *The Marihuana Tax Act* »(26). En ce sens, A.R. Todd, professeur de chimie organique à l'université de Cambridge, écrivait dans une lettre à Nature en 1939 que « la consommation inhalée de marijuana prenait des

proportions épidémiques et devenait un problème national ». Elle fût retirée respectivement des pharmacopées britannique et américaine en 1932 et 1942 (27). Son utilisation thérapeutique a été interdite cependant plus tardivement par le Parlement Britannique en 1971. De telles dispositions avaient déjà été dictées bien plus tôt en Europe par le Pape Innocent VIII en 1484, interdisant la sorcellerie et l'usage du *C.sativa* (28).

Bonini et al., ont fait une revue détaillée de l'ethnopharmacologie du cannabis en 2018 (16), précisant que « plusieurs communautés indigènes dans le Monde, utilisent les dérivés du *C. sativa* pour plusieurs pathologies [...]. Dans le Nord du Pakistan, les feuilles sont utilisées pour la cicatrisation des plaies ; les feuilles pulvérisées en poudre comme calmant, sédatif, tonique et narcotique [...]. Au Népal, pour les douleurs abdominales des hommes et du bétail et les morsures de serpents [...], en Uganda et Kenya en médecine vétérinaire. [Cet usage traditionnel est toujours conservé dans certaines populations du Caucase, notamment en Géorgie] ».

La plante contient de nombreux composés chimiques actifs tels que, cannabinoïdes, terpénoïdes, flavonoïdes et alcaloïdes (29). Ces phytocannabinoïdes sont produits par une partie de la plante nommée trichomes glandulaires, correspondant à des protubérances épidermiques recouvrant les feuilles, bractées et tiges (Figure 7. Trichomes glandulaires d, sous la forme d'un composé commun initial l'acide cannabigerolique (CBGA), puis transformé selon la variété de la plante, en tels ou tels composés cannabinoïdes selon le génotype du plant (acide tétrahydrocannabinolique, cannabidiol, cannabichromène, cannabigivarine et dérivés, etc) (19) (Figure 8). Ces phytocannabinoïdes sont synthétisés par la plante principalement à visée répulsive des herbivores, insectes, parasites et des autres plantes (29). L'évolution de ces génotypes est étroitement liée à celle des pratiques agronomes et des migrations des nomades qui cultivaient la plante. La sélection reproductive des variétés de cannabis a favorisé le développement de plants « plus toxiques », du fait d'une teneur en THC plus importante, et la réduction des autres composés notamment du cannabidiol (30). Par ailleurs, plus de 120 terpènes ont été identifiés (limonène, myrcène, pinène, β -caryophyllène, etc), dont certains pourraient avoir un effet synergique avec les CB (31).



Figure 7. Trichomes glandulaires de *C. sativa* L. Tiré de Bonini et al., J of Ethnopharmacol, 2018.

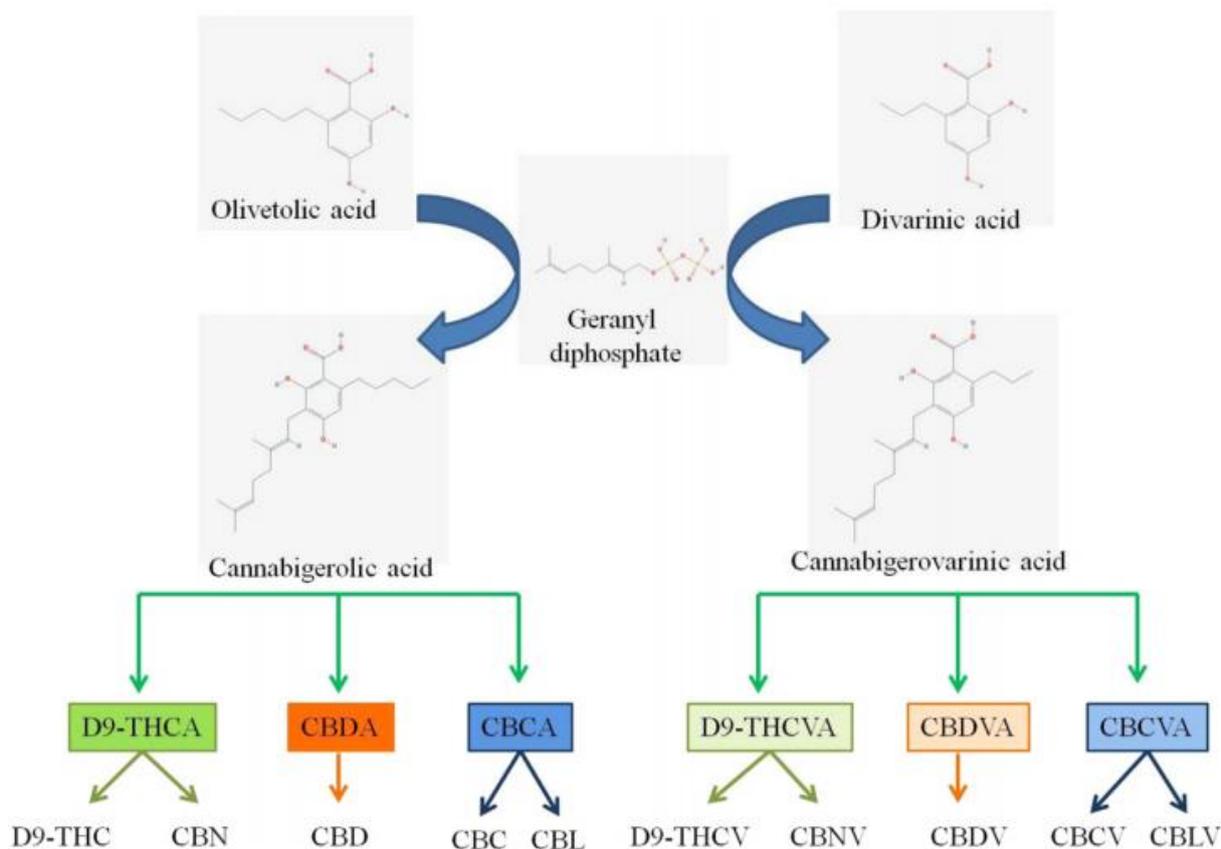


Figure 8. Biosynthèse des principaux cannabinoïdes.

Le géranyl diphosphate et l'acide olivetolique sont convertis en acide cannabigerolique (CBGA), précurseur des acides Δ 9-tetrahydrocannabinolique (Δ 9-THCA), cannabidiolique (CBDA) et cannabichroménique (CBCA) dont les décarboxylations respectives donnent le tétrahydrocannabinol (Δ 9-THC), le cannabinoïde (CBN), le cannabidiol (CBD), le cannabichromène (CBC) et le cannabicyclo (CBL). Les autres cannabinoïdes sont issus de la synthèse de l'acide cannabigerovarinique (CBGVA). Δ 9-THCVA : acide Δ 9-tetrahydrocannabivarinique, CBDVA : acide cannabidivarinique, CBCVA : acide cannabichromevarinique. Adapté de Bonini et al., J of Ethnopharmacol, 2018.

I.3. Epidémiologie

I.3.1. Usage récréatif

En 2016, plus de 192 millions d'adultes utilisaient du cannabis, soit environ 3.9 % de la population mondiale adulte, faisant de cette drogue illicite celle la plus utilisée (Figure 9a. Prévalence annuelle mondiale de l'utilisation du cannabis en 2016. 9b. Cartographie représentant la prévalence annuelle mondiale.

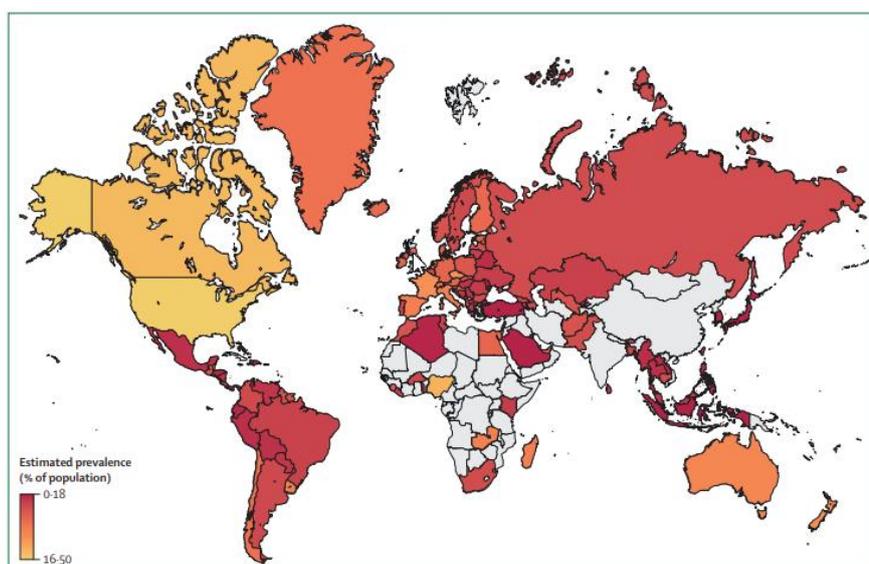
Sources : *United Nations Office on Drugs and Crime estimates based on annual report questionnaire data and other official sources*) (1). La consommation de cannabis a particulièrement augmenté chez les adolescents et jeunes adultes au cours de la dernière décennie (32). Une étude incluant 868 adultes réalisée dans l'Etat de Washington aux Etats-Unis concluait que les populations utilisant du cannabis à visée médicale (versus récréative) présentaient plus de problèmes médicaux, moins d'addictions à d'autres substances, moins d'utilisation de psychotropes (33). Depuis la légalisation progressive de l'usage et commercialisation du cannabis dans plusieurs états des Etats-Unis, l'économie de ce marché est exponentielle avec des projections de l'augmentation des ventes passant de 8.5 milliards à 75 milliards de dollars d'ici 2030 (34) et la création de « supers » compagnies à l'image de

MedMen™, faisant une large promotion positive, ultralibérale du cannabis notamment à usage médical posant le problème de sa régulation et sécurisation.

En France, le *hashish* est introduit suite à la campagne d’Egypte napoléonienne (1798-1801) et sa consommation est interdite par les autorités militaires en 1800 (35). Il est consommé sous la forme traditionnelle du Moyen-Orient, le *dawamesk*, correspondant à un mélange à du miel ou de la confiture. Il est popularisé par le Club des Hachichins, lieu d’expérimentation et d’observation de la folie artificielle créé en 1843 par le médecin aliéniste Jacques-Joseph Moreau de Tours (35,36). En France, en 2021, plus d’un quart de la population des 11-75 ans déclare avoir déjà consommé du cannabis (36).

Region or subregion	Cannabis					
	Number (thousands)			Prevalence (percentage)		
	Best estimate	Lower	Upper	Best estimate	Lower	Upper
Africa	51 930	37 110	75 930	7,6	5,5	11,2
East Africa	-	-	-	-	-	-
North Africa	-	-	-	-	-	-
Southern Africa	-	-	-	-	-	-
West and Central Africa	34 260	28 520	42 420	13,2	11,0	16,3
Americas	52 900	51 600	55 080	8,0	7,8	8,3
Caribbean	630	230	1 730	2,2	0,8	6,1
Central America	820	410	1 320	2,75	1,37	4,43
North America	41 510	41 330	41 680	12,9	12,9	13,0
South America	9 940	9 630	10 340	3,5	3,4	3,6
Asia	56 610	47 750	71 180	1,9	1,6	2,4
Central Asia	1 480	440	2 440	2,6	0,8	4,2
East and South-East Asia	9 650	4 460	21 490	0,6	0,3	1,3
Near and Middle East	-	-	-	-	-	-
South Asia	-	-	-	-	-	-
Europe	27 860	27 180	28 610	5,1	5,0	5,2
Eastern and South-Eastern Europe	5 490	5 120	5 830	2,4	2,3	2,6
Western and Central Europe	22 370	22 060	22 780	7,0	6,9	7,1
Oceania	2 850	2 130	3 250	11,0	8,3	12,6
Australia and New Zealand	2 070	2 070	2 070	11,0	11,0	11,0
Melanesia	-	-	-	-	-	-
Micronesia	60	40	80	16,6	10,7	22,7
Polynesia	-	-	-	-	-	-
GLOBAL ESTIMATE	192 150	165 760	234 060	3,9	3,4	4,8

(9a)



(9b)

Figure 9a. Prévalence annuelle mondiale de l’utilisation du cannabis en 2016. 9b. Cartographie représentant la prévalence annuelle mondiale.

Sources : *United Nations Office on Drugs and Crime estimates based on annual report questionnaire data and other official sources (https://www.unodc.org/wdr2018/)*

I.3.2. Usage médical

Parallèlement, l'Association Internationale pour le développement des cannabinoïdes en tant que médicaments (*IACM*) a été créée par le Dr Russo et ses collaborateurs en 2000 avec publication d'une revue annuelle *Cannabis and Cannabinoids Research*.

Une étude épidémiologique de 2004 au Royaume-Uni visait à évaluer à l'aide d'un auto-questionnaire, la consommation du cannabis à visée médicale chez 2969 individus sur la période de 1998 à 2002 (37). L'âge médian était de 52.7 ans dont 60.7 % étaient des femmes. Trente-et-un % (947 individus) reportaient avoir utilisé le cannabis à des fins médicales. Les causes étaient la sclérose en plaques (59 %), une neuropathie (43 %), des douleurs chroniques (33 %) et des arthrites (26 %) et étaient fréquemment associées entre elles. La durée médiane de consommation était de 4 ans pour ceux dont les données étaient disponibles (616 individus). La fréquence d'utilisation était de 6 à 7 jours par semaine pour 35 %, 3 à 5 jours par semaine pour 23 %, 1 à 2 jours par semaine pour 15 % et < 1 jour par semaine pour 8 %. Parmi les usagers, 68 % rapportaient une amélioration de leurs symptômes, 27 % une légère amélioration et 4 % aucune différence. Une autre étude de prévalence de 2003 à 2010 indiquait un taux moyen de 6-7 habitants pour 100 000 (38). Une autre plus récente de 2018 sur 14 Etats des Etats-Unis, publiée en 2022, portant sur 7672 adultes qui rapportaient une consommation de cannabis dans le mois précédent, précisait que l'usage était médical pour 28.6 %, non médical pour 34.2 % et mixte pour 37.2 %. L'usage médical exclusif était associé à certaines conditions telles que d'être une femme âgée de plus de 45 ans, sans emploi, et avoir déjà été diagnostiquée avec une maladie chronique (39).

Une autre étude épidémiologique sur l'utilisation du cannabidiol dans la population générale américaine de 2017 à 2018 a été menée auprès de 2409 participants. Soixante-deux % des participants indiquaient l'utiliser pour une raison médicale dont les 3 causes principales étaient la douleur (chronique et arthralgies/arthrites), l'anxiété et la dépression (40).

I.4. Cadre légal et juridique

I.4.1. Généralités

Le statut juridique du cannabis médical ou non, varie considérablement dans le Monde. Aujourd'hui encore, la réglementation internationale repose sur trois conventions : la convention unique des Nations-Unies sur les drogues narcotiques en 1961 (41), qui a interdit tout usage du cannabis à des fins autres que médicales et scientifiques, la convention sur les substances psychotropes de 1971 et la convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988. Ces textes constituent toujours les fondements des politiques prohibitionnistes en vigueur dans la plupart des pays. Concernant le chanvre, sa culture est soumise à une réglementation française et européenne depuis 2004, autorisant dans l'Union Européenne (UE) uniquement les variétés contenant moins de 0.2 % de THC.

Le risque de dépendance au cannabis est jugé comme faible avec un risque de dépendance physique quasi inexistant et de dépendance psychique modéré par rapport à celui de l'alcool ou d'autres produits illicites (42,43). En 2019, l'*Expert Committee on Drug Dependence* (ECDD) de l'OMS recommandait la non classification du cannabidiol comme substance à risque de dépendance telle que définie par la Convention des Nations Unies sur

les drogues narcotiques compte-tenu de son faible pouvoir addictogène mais considérant cependant ses propriétés psychoactives.

Concernant l'usage récréatif, on distingue sur le plan juridique la *décriminalisation* où la possession en petites quantités et la consommation sont permises mais la production et la vente illégales, ce qui est le cas aux Pays-Bas, de la *légalisation* où la vente est aussi autorisée.

Aux Etats-Unis, le cannabis reste une drogue interdite au niveau fédéral depuis la fin des années 1930, n'empêchant pas 37 Etats de légaliser l'usage médical depuis 2012 (les 2 premiers étant le Colorado et l'Etat de Washington) et 19 Etats, l'usage « récréatif » à la date du 27 mai 2022, le premier étant la Californie en 1996 (44,45) (Figure 10). Comme il est précisé dans le rapport sur la légalisation du cannabis aux Etats-Unis de janvier 2021 d'Ivana Obradovic, directrice adjointe de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies OFDT (44), le marché américain du cannabis légal était estimé en 2019 à 13,6 milliards de dollars (intégrant le cannabis à usage médical ou non) et une cinquantaine d'indications thérapeutiques différentes du cannabis médical étaient retenues en 2020 aux Etats-Unis. L'autre particularité Nord-américaine est d'autoriser l'auto-culture de cannabis par des particuliers à des fins médicales.

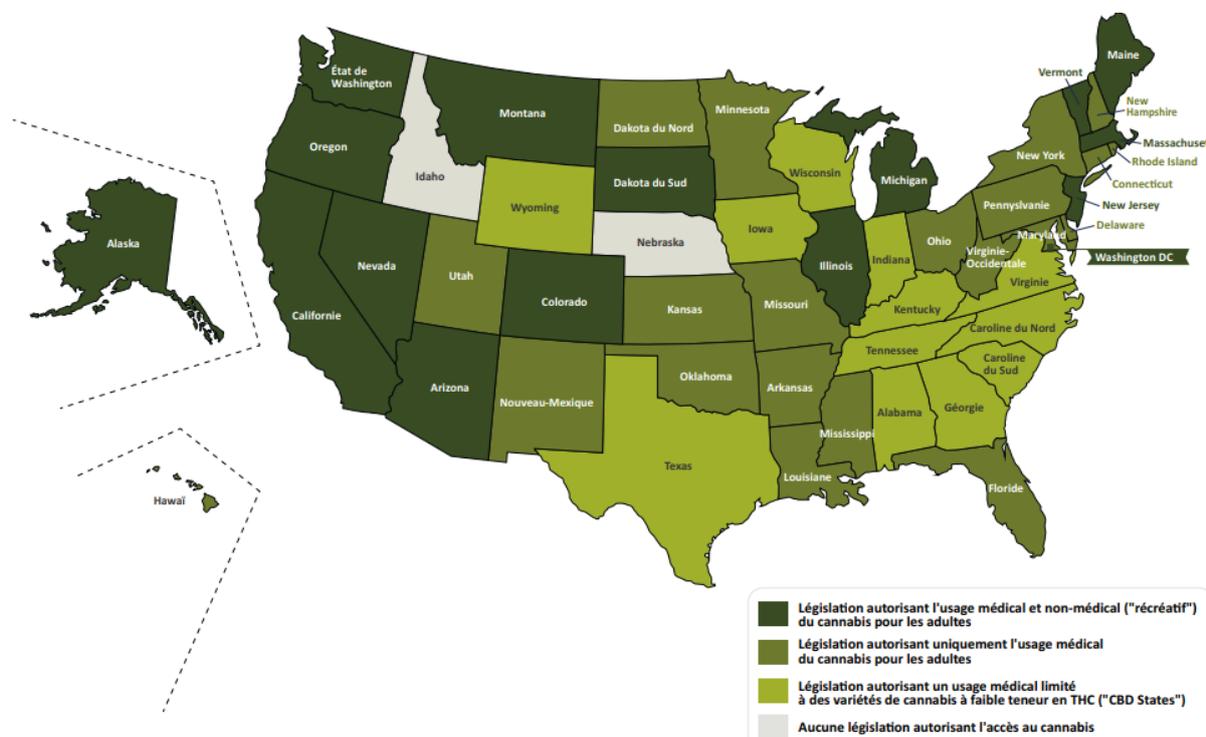


Figure 10. Etat des législations sur la vente du cannabis médical et non médical.
Source OFDT, Obradovic, janvier 2021.

Compte-tenu de l'hétérogénéité des législations selon les pays, des projets tel que Le projet ASTRACAN, impulsé et coordonné par l'OFDT, mené par les universités de Paris 1 et de Québec, vise à comparer les politiques de régulation du cannabis à usage non médical mises en place aux Etats-Unis et au Canada pour évaluer leur impact sur la santé publique (<https://www.ofdt.fr/europe-et-international/projets-internationaux/astracan-pour-une-analyse-strategique-des-politiques-de-regulation-du-cannabis/>).

I.4.2. Cannabis à usage récréatif

Pour les individus, la législation européenne autorise la culture de plants de cannabis contenant < 0.2% de Δ^9 -THC mais pénalise sa vente et promotion (46).

Les modalités de consommation (autre que la voie inhalée) se sont profondément modifiées du fait de la diversification des produits avec des formes de cannabis concentrées, c'est-à-dire fortement dosées en principe actif, aussi appelées « *dabs* », regroupant huiles, cires (*wax*), cristaux de cannabis (*shatter*), essences naturelles (oral *tinctures*), préparations sèches pour infusion, etc. Ces produits peuvent contenir jusqu'à plus de 80 % de THC (à titre d'exemple, 14 % dans le « *skunk* » au Royaume-Uni, > 90 % dans le « *shatter* » et « *wak babs* » dans le Colorado). L'accessibilité à de tels produits contenant des fortes teneurs en THC pose de réels problèmes de santé publique avec une augmentation des cas de psychose (32). A l'inverse, la *Food and Drugs Administration* (FDA) a constaté que plus de 90 % des produits commercialisés et vendus contenant du CBD, avaient des teneurs en CBD plus faibles que celles annoncées, certains contenaient des teneurs significatives de THC et possiblement des contaminants tels que pesticides, herbicides, métaux, solvants, etc (32,47).

Dans l'UE, la législation reste toujours ambiguë à l'heure actuelle. Neuf Etats membres prévoient des amendes en cas de possession de petites quantités (la notion de « petites quantités » n'étant pas homogènement définie) tandis que dans les 18 autres, l'infraction est théoriquement passible d'emprisonnement (48) (Figure 11). La consommation de cannabis n'est quant à elle pas interdite dans 12 Etats membres. Ce qui ne signifie pas pour autant qu'elle y est permise car un consommateur de la substance pris sur le fait pourra toujours y être condamné pour sa détention. L'exemple des Pays-Bas illustre le caractère paradoxal de cette législation où l'usage personnel n'est pas légal mais uniquement toléré. La possession pour usage personnel jusqu'à 30 grammes n'est pas soumise à une amende, tandis que la sanction maximale peut être jusqu'à 1 an d'emprisonnement. En France, où la peine maximale est d'un an de prison et de 3 750 € d'amende, une amende forfaitaire de 200 euros a été mise en place en 2020, laquelle permet, mais ne garantit pas, l'absence de poursuites en cas de possession de cannabis jusqu'à 100 grammes.

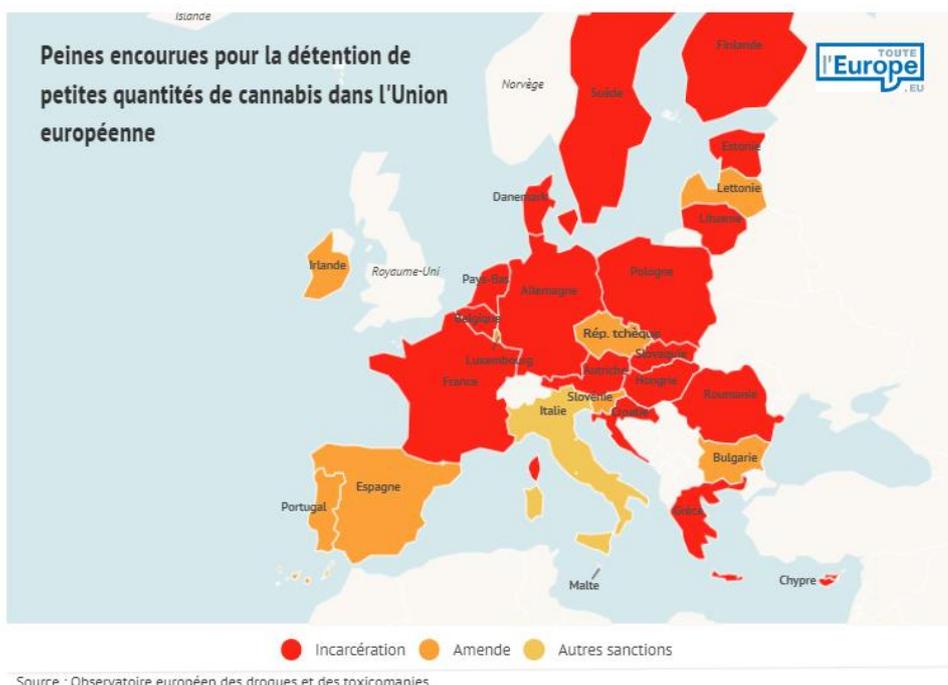


Figure 11. Peines encourues pour la détention de petites quantités de cannabis dans l'Union européenne.

En France, une mission de l'Assemblée Nationale, d'information commune relative à la réglementation et à l'impact des différents usages du cannabis a été menée et un rapport publié le 5 mai 2021. Ce rapport s'appuyant sur les expériences étrangères (cf infra) en terme de régulation et législation du cannabis et constatant l'échec des politiques répressives, se prononce en faveur d'une légalisation encadrée du cannabis (49). Une proposition de loi à l'Assemblée Nationale concernant la légalisation de la production, de la vente et de la consommation du cannabis sous le contrôle de l'Etat a été émise en novembre 2021 (50).

A l'étranger à titre d'exemple, l'Uruguay a mis en place en 2013 une légalisation du cannabis récréatif avec un fort contrôle de l'Etat sur la production et la distribution, dont les infrastructures insuffisantes, n'ont pas permis de réduire l'extension d'un marché noir et des problèmes sécuritaires qui en découlent. À l'inverse de l'Uruguay, les États-Unis ont rapidement évolué sous l'influence de certains États « précurseurs » tels que le Colorado, Washington, l'Oregon et l'Alaska qui se sont engagés au début des années 2010 dans la voie d'une légalisation du cannabis sur le modèle de l'économie de marché. La production et la distribution s'articulent autour d'un système de licences professionnelles confiées à des opérateurs privés. Le Canada a, pour sa part, opté en 2018 pour une voie médiane associant, selon la province ou le territoire considéré, des monopoles publics et des opérateurs privés sous licence. Dans les deux pays, des règles strictes ont, par ailleurs, été édictées pour protéger les mineurs et une fiscalité spécifique a été mise en place. Les expériences américaines et canadiennes sont encore trop récentes pour que l'on puisse en tirer un bilan définitif. Toutefois, il ressort des premières données disponibles que la consommation des plus jeunes n'a pas été stimulée par le changement de législation et, dans le cas du Canada, il semble même qu'elle ait légèrement diminué. Par ailleurs, la part du marché noir dans la consommation, même si elle n'a pas totalement disparu, apparaît de plus en plus clairement en perte de vitesse par rapport aux circuits légaux de distribution (49).

I.4.3. Cannabis à usage médical

I.4.3.1. Hors Union Européenne

Un des premiers pays à avoir autorisé l'utilisation du cannabis médical est Israël notamment en cancérologie en tant que traitement symptomatique de la douleur, la cachexie, l'anxiété, les nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie (51). Depuis 2010, les patients atteints d'un cancer peuvent obtenir l'autorisation de l'utiliser à visée palliative. Sur l'enquête de pratiques publiée dans le *Lancet*, 53 % des 238 oncologues israéliens ont répondu, dont 87 % prescrivaient régulièrement du cannabis (79 % pour l'anorexie, 77 % pour les nausées, 75 % pour la douleur, 62 % pour les troubles de l'humeur) et 91 % retenaient une efficacité (51). La politique du gouvernement israélien est depuis le début des années 2000 de promouvoir le développement du cannabis médical : autorisations de prescription par les médecins généralistes, de distribution à toute pharmacie, création d'une agence du cannabis médical visant à assurer la qualité des produits, création de projets de recherches scientifiques, création d'une filière industrielle (52).

Au Canada, l'usage du cannabis médical a été reconnu comme un droit constitutionnel après les mobilisations d'associations de patients à la fin des années 1990 (53), en autorisant leur accès initialement par des exemptions en 1999 puis dans un cadre réglementaire défini à partir de 2001 avec une autorisation aux patients ou à une personne désignée de cultiver du cannabis pour répondre à leurs besoins médicaux, avec en 2014 un accord de la possibilité d'acheter des produits répondant à des normes de qualité fournis par des producteurs autorisés par Santé Canada. Puis finalement en 2018, « est entrée en vigueur une nouvelle loi [*cannabis act*] qui légalise et régleme la production, la distribution, la vente et la possession, y compris pour des usages récréatifs », tout en interdisant la promotion et la publicité sur le cannabis en général (54). « Le cannabis étant désormais légalisé, la détention d'une ordonnance médicale n'est plus obligatoire. La relation entre le médecin et son patient prime, et si tous deux estiment que l'usage du cannabis à des fins médicales est la meilleure option, un document médical est remis par le médecin au patient, qui l'autorise à se fournir directement auprès d'un vendeur autorisé par le gouvernement fédéral. Les patients peuvent aussi s'inscrire auprès de Santé Canada afin de pouvoir en produire une quantité limitée pour leurs propres besoins médicaux ou désigner une personne qu'ils chargent d'en produire pour leur compte » (52). Cette nouvelle position réglementaire a posé le problème au corps médical, de la promotion et des conseils qu'il pouvait donner à leurs patients sur l'usage du cannabis médical sans données scientifiques suffisantes, habituellement disponibles après le développement d'un médicament.

Aux Etats-Unis, « après l'adoption du *Marihuana Tax Act* en 1937, les produits pharmaceutiques à base de cannabis furent interdits en 1942. Entre 1850 et 1937, la pharmacopée américaine officielle avait mis en avant le pouvoir médical du cannabis sur une centaine de maladies. Vers 1900, les médicaments à base de cannabis représentaient 50 % des ventes de médicaments aux États-Unis. Jusqu'en 1937, les onguents musculaires et les emplâtres contre les rhumatismes se composaient principalement d'extraits de chanvre. Tous les médicaments ont disparu avec la criminalisation du cannabis » (52).

I.4.3.2. En Europe

En Europe, les situations réglementaires sont tout aussi variables.

Aux Pays-Bas, tous les médecins hollandais sont autorisés à prescrire du cannabis à usage médical depuis 2003, dont la régulation est assurée par l'Office du cannabis médical depuis 2001 (<https://english.cannabisbureau.nl/>).

En Allemagne, l'Assemblée parlementaire a adopté une loi autorisant depuis 2017 les patients à se fournir en cannabis thérapeutique auprès des pharmacies sur prescription médicale et une agence du cannabis a été créée. Le remboursement est soumis à un accord préalable ou non de l'assurance maladie. « L'assurance maladie a ainsi remboursé près de 30 millions d'euros à ce titre au deuxième trimestre 2019, en hausse de 20 % par rapport au trimestre précédent, soit + 74 % en un an »¹.

Au Royaume-Uni, il est interdit de posséder, fournir, produire ou importer et exporter du cannabis selon le *Misuse of Drugs Act* de 1971, à l'exception de certains amendements autorisant l'utilisation de produits médicaux à base de cannabis depuis 2018 – suite à la situation singulière d'un enfant traité par cannabinoïdes pour une épilepsie réfractaire depuis la période post-natale, dont le traitement a dû être interrompu sur décision des autorités de santé - prescriptibles par un spécialiste hospitalier, ceux bénéficiant d'une AMM pouvant être prescrit par tout médecin. Le coût du traitement, l'absence de filière de recherche scientifique et de production, l'absence de formation des médecins expliquent le faible taux de prescriptions enregistrées (55).

En Belgique, la réglementation a créé des situations ambiguës. En effet, un arrêté de 2015 interdit la délivrance de cannabis à des fins médicales mais autorise au patient à se fournir dans une pharmacie étrangère tout en relevant d'une autorisation d'importation de stupéfiant ou déclaration Schengen nominative, tout en sachant que cette déclaration est délivrée dans le pays où le patient est inscrit et l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) belge « ne délivrera aucun document Schengen pour introduire du cannabis sur le territoire belge ». Au total, la délivrance sous forme d'extraits de plante n'est pas autorisée, un seul médicament, le SATIVEX[®] est commercialisé.

« Certains pays ont autorisé l'autoculture exclusivement à des fins thérapeutiques, qui consiste en la culture par l'usager de cannabis d'une production destinée à sa consommation personnelle ou pour un cercle restreint sans contrepartie financière – c'est le cas notamment en Allemagne, en Grèce, en Colombie, dans certains États américains, du Mexique, en Afrique du Sud – ou, plus largement, pour une consommation personnelle – Autriche, Espagne, Pays-Bas (cinq pieds maximum par maison et un seul appareil de culture), République tchèque (5 plants par personne maximum), Russie (20 plants par maison), Équateur, Uruguay, s'il s'agit d'une variété avec un taux de moins de 0,3 % de THC en Bulgarie, en Croatie, en Chypre, au Danemark, en Hongrie, en Irlande, en Italie, en Lituanie, au Luxembourg, en Pologne, au Portugal, en Roumanie, en Slovaquie, en Suède et, pour les variétés avec un taux de THC inférieur à 1 % en Suisse » (52).

I.4.3.3. En France

Une première loi de 1916 réglementait le commerce non médical et l'usage en société des stupéfiants. « [...] La commission interministérielle des stupéfiants et l'académie de médecine, sollicitées en 1952 sur la question de la prohibition du chanvre indien à des fins médicales, ont conclu à l'unanimité que « l'usage du chanvre indien est à l'heure actuelle presque nul en thérapeutique » et que « la commission ne voit aucun inconvénient à la suppression de ce médicament ». L'article 2 du décret n° 53-241 du 27 mars 1953 interdira «

¹ <https://www.gkvspitzenverband.de/suche/suche?default=true&query=cannabis>

l'importation, l'exportation, la production, le commerce et l'utilisation du chanvre indien et des préparations en contenant ou fabriquées à partir du chanvre indien » (52). Puis en 1970, la loi n° 70-1320 interdit l'usage thérapeutique ou non du cannabis. « Le cannabis reste classé aujourd'hui encore comme stupéfiant par l'article R. 5132-86 du code de la santé publique (56), aux termes duquel « I. - Sont interdits la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi : 1° Du cannabis, de sa plante et de sa résine, des produits qui en contiennent ou de ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine ; 2° Des tétrahydrocannabinols, à l'exception du delta 9-tétrahydrocannabinol, de leurs esters, éthers, sels ainsi que des sels des dérivés précités et de produits qui en contiennent, » (52), tout en prévoyant des « dérogations [...] accordées aux fins de recherche et de contrôle par le directeur général de l'ANSM » (56). Ainsi, « l'ANSM a délivré au SATIVEX® une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2014, et plus récemment, en septembre 2019, à EPIDYOLEX®, après que ce médicament ait bénéficié depuis décembre 2018 d'autorisations temporaires et nominatives (ATU) pour de très jeunes patients – à partir de l'âge de 2 ans – souffrant d'épilepsie sévère, pour le traitement des convulsions résistantes aux traitements conventionnels disponibles. Par ailleurs, depuis 2006, le MARINOL® peut également être prescrit sur ATU pour des douleurs réfractaires neuropathiques d'origine centrale par les algologues des centres de la douleur ou des neurologues et uniquement délivré en pharmacie hospitalière »(52).

Compte-tenu du retard sur les activités de recherche clinique sur le cannabis en France et sur les demandes de plusieurs associations de patients, un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) sur le cannabis thérapeutique présidé par le Pr Nicolas Authier est constitué à partir de septembre 2018 sur décision du directeur général de l'ANSM, auditionnant ainsi les professionnels de santé et les représentants des associations de patients (Épilepsie France, France Parkinson, Alliance maladies rares, Principes actifs, Union francophone pour les cannabinoïdes en médecine [UFCM iCARE], NORML France [*National organization for the reform of marijuana law*]). Le CSST a effectué une revue de la littérature scientifique et de la législation sur le sujet, et a conclu à la pertinence de l'expérimentation en décembre 2018. Les situations cliniques retenues pouvant faire l'objet de cette expérimentation sont :

- les douleurs réfractaires aux thérapies accessibles (médicamenteuses ou non)
- certaines formes d'épilepsie sévères et pharmacorésistantes
- dans le cadre des soins de support en oncologie
- dans les situations palliatives
- dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques

Un amendement au projet de loi de financement de la sécurité sociale est voté à l'automne 2019 pour le lancement de l'expérimentation d'une durée de 2 ans avec la mise en place d'un registre national (RECANN) à compter du 31 mars 2021. Il s'agit bien de médicaments stupéfiants retenus au sens de la définition de l'article L.5111-1 du code de la Santé Publique², sans disposer toutefois d'une AMM et d'un statut juridique bien défini (à l'exception des spécialités disposant d'une AMM telles que SATIVEX®, MARINOL®, EPIDYOLEX®), ce qui a été rappelé par les Académies de médecine et pharmacie dans un

² « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

communiqué en mars 2022³. Leur fabrication et mise à disposition dépendent de fournisseurs étrangers déjà présents sur ce marché depuis plusieurs années, répondant à un cahier des charges fixé par l'arrêté du 16 octobre 2020 (57). La prescription initiale est réservée à des médecins formés via une plateforme en ligne de l'ANSM, spécialistes de l'une des cinq pathologies retenues avec un relais possible par le médecin traitant une fois le traitement équilibré, la dispensation est assurée par les pharmacies à usage intérieur puis, dans un second temps, relayée par les pharmacies d'officine, et dont les principales caractéristiques sont les suivantes :

- préparations de cannabis ou d'extraits à spectre complet
- formes à effet immédiat telles que sublinguales et inhalées (huile et fleurs séchées pour vaporisation) et à effet prolongé telles qu'orales (solutions buvables et capsules d'huile)
- cinq ratios de THC/CBD : 1/1 ; 1/20 ; 1/50 ; 5/20 et 20/1

Concernant un éventuel remboursement par la sécurité sociale, celui-ci dépendra du statut juridique retenu.

Le rapport de la mission interministérielle de l'Assemblée Nationale sur l'usage du cannabis médical publié en 2021 (49) retenait certaines propositions telles que :

- « permettre le développement d'une filière entièrement française du cannabis thérapeutique;
- inscrire dans le code de la santé publique la possibilité de produire, transporter, fabriquer, importer, exporter, détenir, offrir, céder, acquérir et employer l'ensemble de la plante de cannabis ainsi que de variétés contenant plus de 0,2 % de THC afin de permettre, dans un cadre fixé par décret, de fournir des traitements à base de cannabis aux patients souffrant d'une liste de pathologie également fixée par décret;
- initier dès à présent une réflexion sur le statut des différents produits du cannabis thérapeutique afin de garantir que ces traitements puissent s'inscrire dans le cadre d'un parcours permettant leur remboursement;
- entamer une réflexion sur l'élargissement de la possibilité de prescrire du cannabis thérapeutique dans le cadre d'autres pathologies que celles retenues pour l'expérimentation; »

³ <https://www.academie-medecine.fr/efficacite-therapeutique-du-cannabis-il-est-imperatif-pour-la-demontrer-deffectuer-des-essais-cliniques-qui-ne-derogent-pas-aux-bonnes-pratiques-en-vigueur/>

II. Pharmacodynamie des cannabinoïdes

II.1. Caractéristiques des cannabinoïdes

II.1.1. Classification

II.1.1.1. Endocannabinoïdes

Les endocannabinoïdes (EC) sont synthétisés à partir du clivage des acides gras membranaires, notamment de l'acide arachidonique. Le N-arachidonylethanolamide (AEA) ou anandamide, appellation dérivée du sanskrit issu de la contraction de « *ananda* » signifiant béatitude et amide en référence à sa fonction chimique, a été le premier endocannabinoïde découvert en 1992, isolé à partir du cerveau porcine (3). Secondairement, le 2-arachidonoyl glycerol (2-AG) a été isolé en 1995 à partir d'estomac de chien (4) et le 2-arachidonyleglycérol en 2002 (Figure 12) (5). Ils sont synthétisés à partir de l'hydrolyse du lipide N-arachidonylephosphatidylethanolamine (NAPE) par la phospholipase D pour l'AEA et de celle du diacylglycérol (DAG) par la diacylglycérol lipase (DAGL) pour le 2-AG. La dégradation de l'AEA conduit à l'éthanolamine et l'acide arachidonique par l'action de la *fatty acid amine hydrolase* (FAAH) et celle du 2-AG au glycérol et à l'acide arachidonique par la monoacylglycérol lipase (MGL) (Figure 13. Principales voies de biosynthèse et de dégradation des 2 principaux endocannabinoïdes (AEA et 2-AG).

Tiré de Barrie et al D'autres substances endogènes possèdent une activité impliquée dans le système endocannabinoïde, telles que le palmiléthanolamide (PEA), la virodhamine (O-arachidonylethanolamine), le N-dihomo--linolenylethanolamine, le N-docosatetraenylethanolamine, l'oléamide, le N-arachidonyle dopamine, le N-oléoyl dopamine (58).

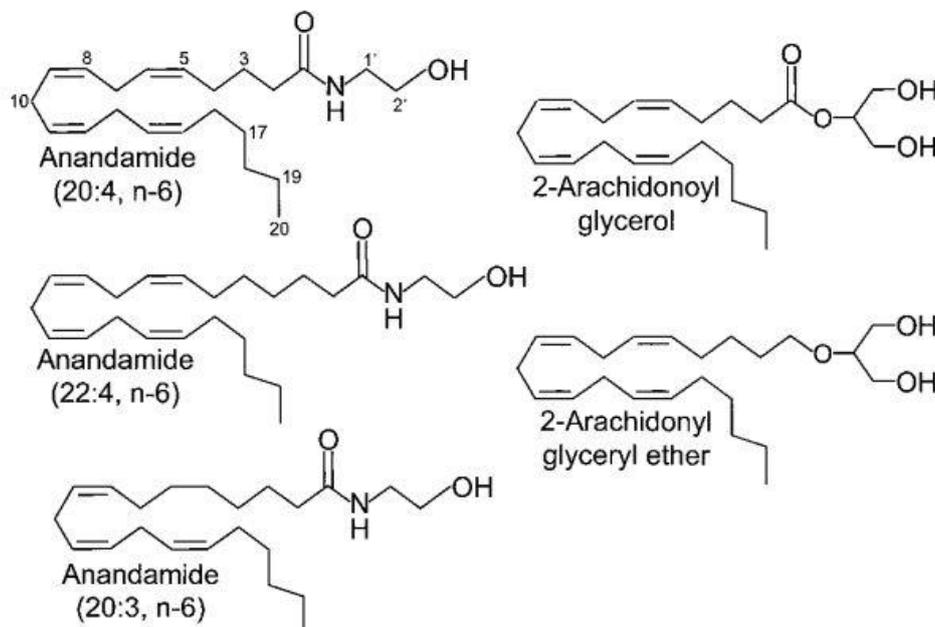


Figure 12. Structures des endocannabinoïdes.
Adapté de Howlett et al. Pharmacol Rev, 2002 (59)

L'AEA comme le PEA sont produits par les cellules immunitaires et les neurones. L'AEA a été isolé dans différents organes tels que le cerveau, la rate, la peau, le rein et l'utérus (60,61). Il présente une affinité plus importante pour le récepteur de type 1 aux cannabinoïdes (CB1) (62), à la différence du 2-AG qui est plus affine pour le récepteur de type 2 aux cannabinoïdes (CB2). A concentration plus élevée, l'AEA possède une activité agoniste du

transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) (63), récepteur impliqué dans la signalisation nociceptive. Après leur synthèse, les EC sont libérés et diffusent dans la synapse, agissant localement comme des messagers rétrogrades pour la régulation de la libération de multiples neurotransmetteurs présynaptiques.

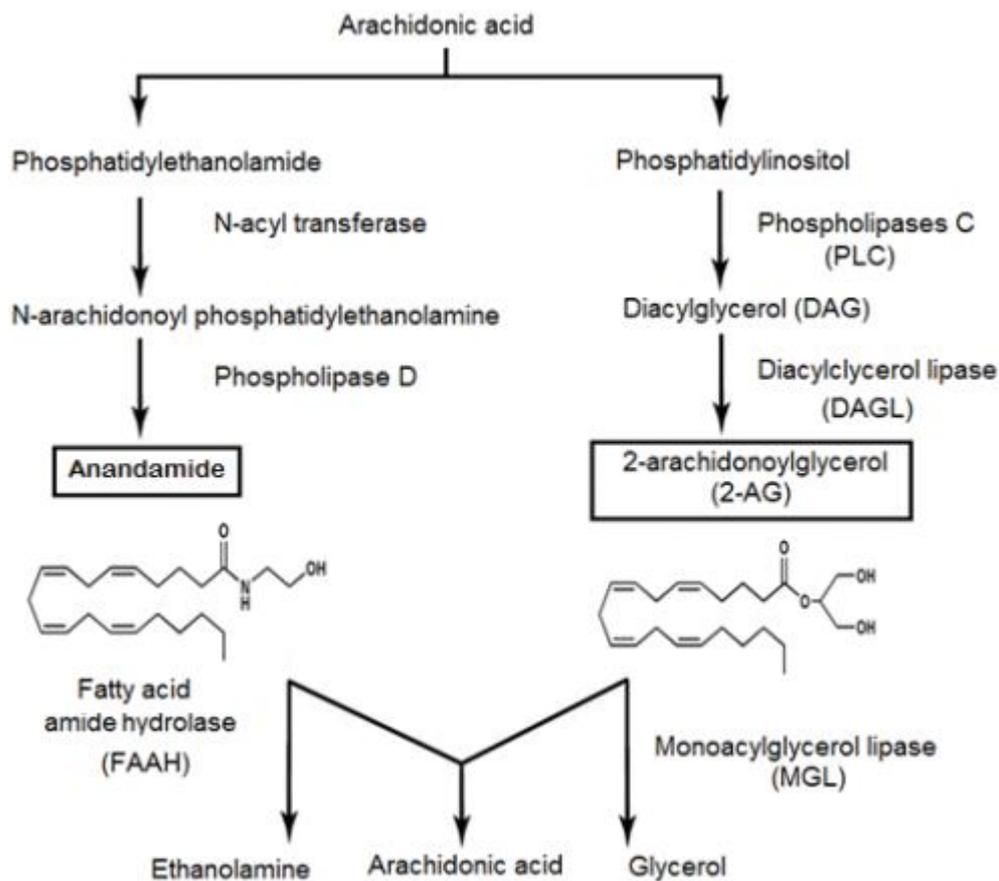


Figure 13. Principales voies de biosynthèse et de dégradation des 2 principaux endocannabinoïdes (AEA et 2-AG).

Tiré de Barrie et al. Eur J Rheumatol 2017 (64)

II.1.1.2. Cannabinoïdes et dérivés

Cinq cent trente-huit molécules ont été identifiées dans la plante *C. sativa*, incluant des alcaloïdes, des terpènes, des flavonoïdes et plus de 100 cannabinoïdes (65), dont la teneur est la plus importante dans les sommités fleuries des plants femelles (66). Les phytocannabinoïdes peuvent être divisés en 10 sous-classes (65) (Figure 15). Une multitude de cannabinoïdes ont été découverts dans les années 60s : le cannabidiol (CBD) par Mechoulam et Shvo en 1963, le cannabigerol (CBG) en 1964 puis le cannabichromène (CBC) en 1966 par Gaoni et Mechoulam, la cannabidivarine (CBDV) par Vollner et al. en 1969 et le tétrahydrocannabivarine (THCV) en 1970 par Gill et al.

II.1.1.2.1. Cannabinoïdes de type tétrahydrocannabinol (THC)

Le delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC ou THC) est la principale molécule connue pour ses effets psychotropes : modification de la perception de l'environnement, de la mémoire, de l'humeur, de l'activité psychomotrice (67), moins connue pour ses effets immunomodulateurs. Il a été le premier cannabinoïde isolé et synthétisé par Gaoni et al. en 1964 (68). On entend par Δ^9 -THC (Figure 14) les quatre stéréoisomères suivants :

- (-)-trans-delta-9-tétrahydrocannabinol, aussi connu sous le nom de dronabinol
- (+)-trans-delta-9-tétrahydrocannabinol
- é(-)-cis-delta-9-tétrahydrocannabinol
- (-)-cis-delta-9-tétrahydrocannabinol

Le Δ^9 -THC présente une affinité similaire pour les deux récepteurs aux CB (agoniste partiel) (59). Il semble que la présence d'une structure de type dihydrobenzopyrane conditionne en partie l'affinité pour les CB, celle du CBD étant bien inférieure à celle du THC. Pour la liaison au CB1, le groupe hydroxyle aromatique doit être libre, tandis que la suppression du groupe hydroxyle du phénol majeure celle pour le CB2. Il possède une activité antagoniste des récepteurs à la sérotonine 5-HT₃ et canaux calciques voltage-dépendant (Ca_v3), agoniste des récepteurs à la glycine, module les *transient receptor potential* (TRP) *channels*, dont ces derniers sont impliqués dans la transmission d'une variété de stimuli, tels que la température, les stimuli mécaniques et osmotiques, les charges électriques, la lumière, les stimuli olfactifs et gustatifs, le gonflement hypotonique des cellules et les effets des substances xénobiotiques et des lipides endogènes (58).

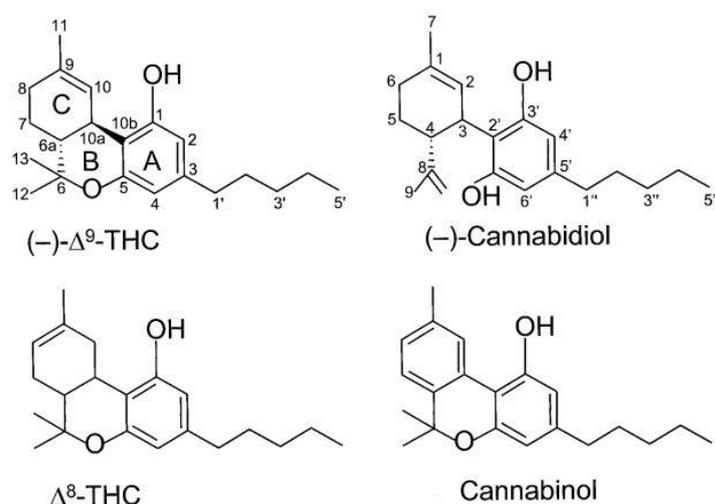


Figure 14. Structure chimique des principaux cannabinoïdes.
Adapté de Howlett et al, Pharmacol Rev, 2002 (59).

II.1.1.2.2. Cannabinoïdes de type cannabinoïde (CBN) et cannabidiol (CBD)

Les deux autres molécules actives extraites de la plante *C. sativa* les mieux connues sont le cannabidiol (CBD) et le cannabinoïde (CBN) (Figure 14). Malgré une structure similaire à celle du Δ^9 -THC, le CBD présente qu'une activité agoniste faible et est considéré comme un modulateur allostérique négatif pour les récepteurs aux CB (58), c'est-à-dire qu'il entraîne une inhibition indirecte de l'activation de ces récepteurs par les agonistes. Comme la plupart des extraits végétaux à usage thérapeutique, certains composés actifs ou non, cannabinoïdes ou non, contenus dans ces extraits pourraient exercer des effets synergiques ou à l'inverse antagonistes (69). Carlini et al. en 1974 ont montré une synergie sur l'effet psychotrope et tachycardisant chez l'Homme (70) et chez la souris (71), tandis qu'il était suggéré un effet antagoniste du cannabidiol lors de tests (réactivité motrice) chez le rat (72). Le Δ^9 -tétrahydrocannabivarine exercerait également un effet antagoniste des CB1 et CB2 (73). Le CBD module la pharmacocinétique du THC par 3 mécanismes (69) :

- il possède une faible affinité pour le CB1 (62) et agit comme un antagoniste ou agoniste inverse (74).

- il pourrait moduler le signal de transduction en modifiant l'expression des protéines G
- il est un inhibiteur du cytochrome P450 3A11, enzyme métabolisant le THC en acide 11-OH-THC oïque (75).

Le processus de décarboxylation par chauffage permet de transformer les acides cannabinoïques (THCA, CBDA) en composés neutres (THC, CBD), lesquels seraient plus facilement absorbés à travers le tube digestif (76).

II.1.1.2.3. Cannabinoïdes de type cannabigerol (CBG)

Cette molécule, ne produisant pas d'effet psychotrope, possède un effet orexigène chez le rat (77). Ses principales propriétés pharmacologiques sont une inhibition du relargage des catécholamines via son caractère agoniste des récepteurs α_2 adrénergiques résultant en une sédation, relaxation musculaire et une analgésie chez la souris (78), un effet anticancérogène via un antagonisme des récepteurs *transient receptor potential cation channel subfamily M (melastatin) member 8* (TRPM8) (79).

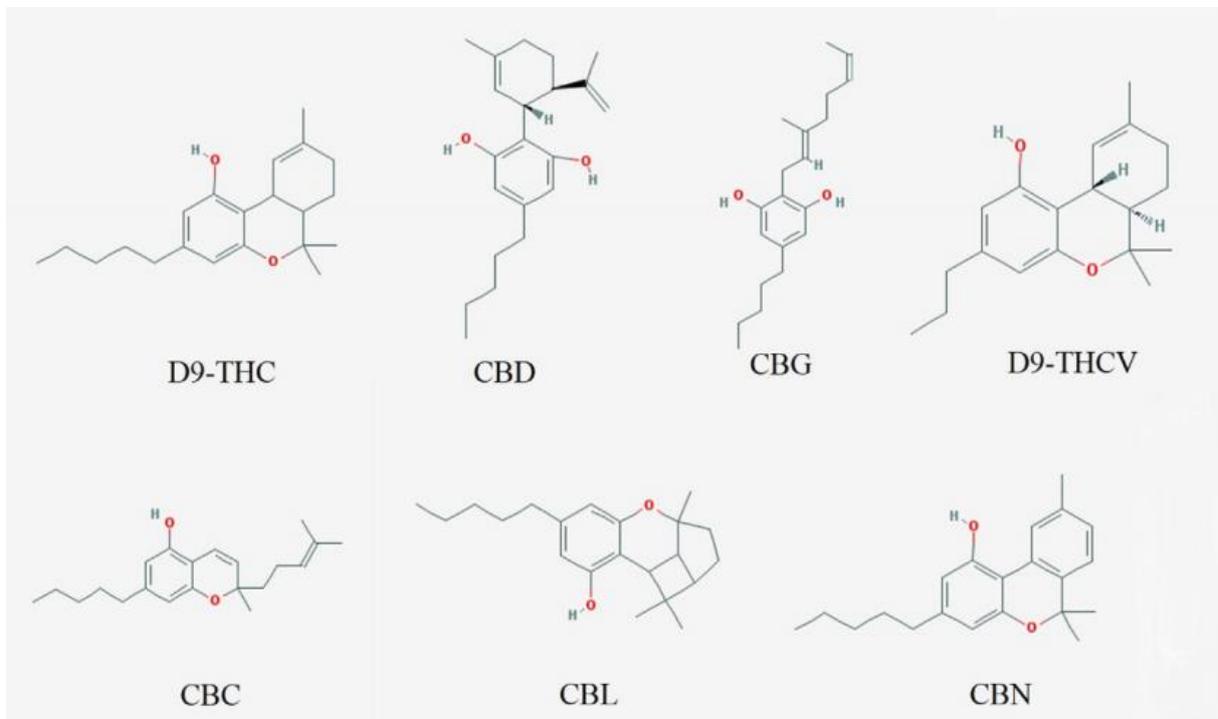


Figure 15. Principaux phytocannabinoïdes.

Δ -9-tetrahydrocannabinol (D9-THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), Δ -9-tetrahydrocannabivarin (D9-THCV), cannabichromène (CBC), cannabicyclol (CBL), cannabinoïde (CBN). Tiré de Bonini et al., J of Ethnopharmacol., 2018.

II.1.1.2.4. Cannabinoïdes de type cannabichromène (CBC)

Les teneurs de cannabichromène (CBC) et Δ 9-THC sont similaires dans les extraits suggérant une voie de synthèse commune (77). Comme le CBD, il possède une activité agoniste du *transient receptor potential ankyrin-type1* (TRPA1) se traduisant par une activité anti-inflammatoire dans un modèle murin de colite via une réduction des taux de NO, IL-10, IFN-gamma (80).

II.1.1.2.5. Dérivés de synthèse des cannabinoïdes

Les dérivés synthétiques sont classés selon leurs groupements chimiques : analogues synthétiques classiques comportant une structure tricyclique dihydrobenzopyrane (HU-210, HU-211, desacétyl-L-nantradol), aminoalkylindoles et leurs dérivés (WIN55212, JWH-015, JWH-133, JWH-139, HU-308, HU-320), analogues synthétiques non classiques (CP55940, CP55244, CP47497) (Figure 16, Figure 17). Les aminoalkylindoles ont été développés à partir de recherche sur la pravadoline (81), molécule aux propriétés anti-inflammatoire et analgésique (82). Le PrNMI, un dérivé de synthèse des CB agissant uniquement sur les CB1, a montré son efficacité antalgique par voie locale ou systémique (IV, per os) sur un modèle de neuropathie périphérique induite chez le rat (83).

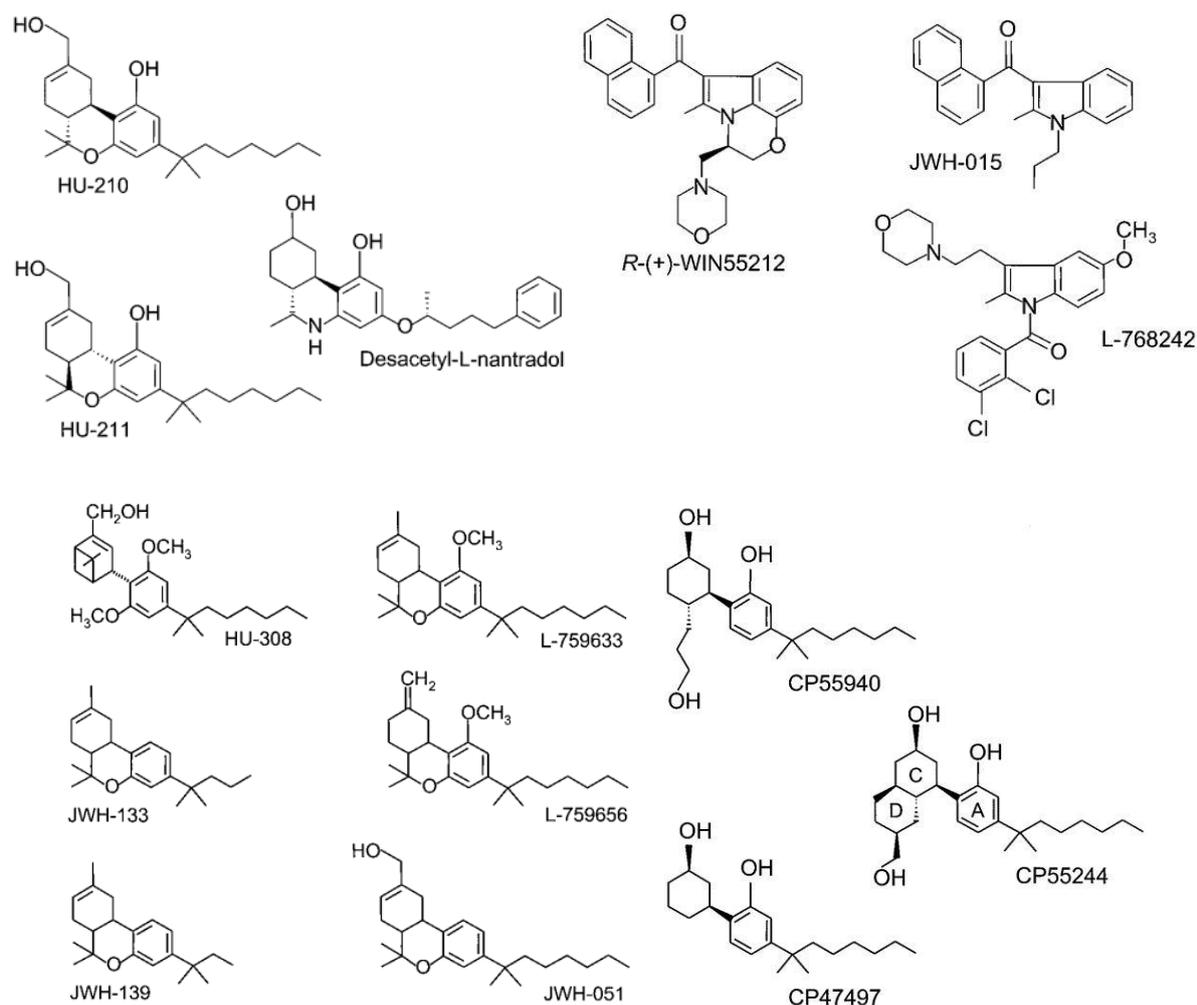


Figure 16. Structure des analogues des cannabinoïdes.

(a) analogues classiques, (b) aminoalkylindoles et (b') dérivés, (c) analogues non classiques. Adapté de Howlett et al, Pharmacol Rev, 2002 (59).

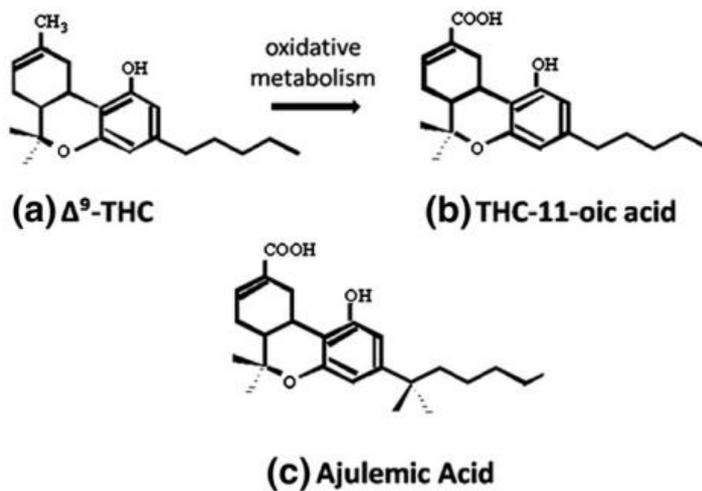


Figure 17. Acide ajulemique.

L'acide 11-OH-THC oïque est l'un des principaux métabolites non psychoactifs du THC dans la plupart des espèces animales. L'acide ajulemique est un analogue synthétique de l'acide 11-OH-THC oïque. Adapté de Stebulis et al. Life Sci 2008 (84).

II.1.2. Récepteurs des cannabinoïdes

II.1.2.1. Caractéristiques et distribution des récepteurs aux cannabinoïdes

Deux récepteurs aux cannabinoïdes ont été caractérisés (59,85,86), le récepteur de type 1 (CB1) découvert 1988 (87) et cloné en 1990, principalement distribué dans le système nerveux central - notamment au niveau du cortex, des hippocampes, des ganglions de la base, du cervelet (88–91) (Figure 18) - et périphérique. Les neurones périphériques exprimant plus particulièrement les CB1 sont les cellules à panier ou « *basket cells* », GABAergique (*gamma-aminobutyric acid*). Le récepteur de type 2 (CB2), isolé à partir de cellules myéloïdes humaines puis cloné en 1993, est de distribution périphérique notamment au sein des cellules immunitaires et de la rate (59) (Figure 19), l'appareil cardio-respiratoire, le tube digestif (86), les organes génitaux (92). Il existerait une « hiérarchie » d'expression des CB2 au sein des cellules immunitaires (lymphocytes B > lymphocytes NK > monocytes > neutrophiles > lymphocytes T CD8 > lymphocytes T CD4) (93,94). Le niveau d'expression dépend de l'état d'activation de la cellule et du type de stimulus (95). La stimulation de splénocytes par du LPS conduit à une diminution de l'expression des acides ribonucléiques messagers (ARNm) codant les CB2 au sein de ces cellules, tandis que la costimulation du CD40 des lymphocytes induit une surexpression (96), tout comme une surexpression au sein des neurones de la moelle épinière pour le modèle de lésion anatomique de nerf périphérique, non observé pour le modèle de douleur inflammatoire chronique (97). Pour les CB1, les mitogènes des cellules T diminuent leur expression tandis que les mitogènes des cellules B augmentent leur expression (98).

La distinction entre les deux types de récepteurs repose sur leur séquence d'acides aminés, leurs voies de signalisation associées et leur distribution. Le cerveau humain présente une densité en récepteurs aux CB dix fois supérieure à celui des récepteurs aux opioïdes (99), principalement représenté par les CB1, mais l'expression des CB2 peut être largement augmentée dans les cellules cérébrales lors de l'inflammation (100).

Ces récepteurs sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G (sous-unités G_i ou G_o) à activité adénylate cyclase et protéine kinase (101). La

liaison de l'AEA aux CBR conduit à la production intracellulaire de monoxyde d'azote (ou *nitric oxide* NO) par la *nitric oxide synthetase* (NOS), qui active le transporteur membranaire de l'AEA (AMT). Une fois transporté, l'AEA est hydrolysé par une enzyme, soit la *fatty acide amide hydrolase* (FAAH) libérant l'acide arachidonique et l'éthanolamine, soit la lipoxigénase (LOX) (102) (Figure 20).

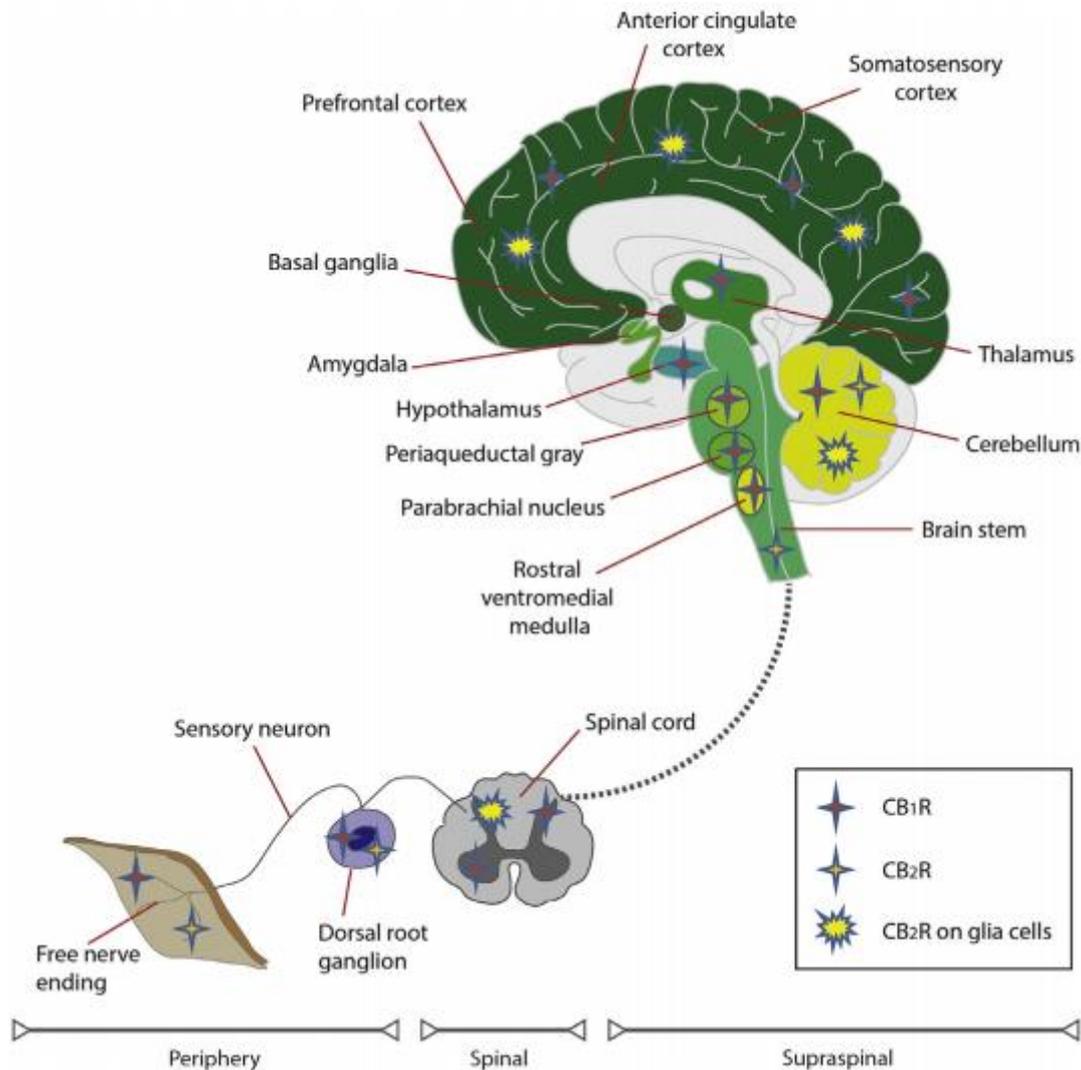


Figure 18. Localisations neurologiques des récepteurs aux cannabinoïdes.
Tiré de Starowicz et al, Adv in Pharmacol, 2017 (103)

Cell Type/Tissue	Species	Receptor Type	Method of Detection
B lymphocytes	Human	CB ₂	RT-PCR ^a or confocal microscopy ^b
Macrophages	Human, mouse, rat	CB ₂	RT-PCR ^{a,c,d}
Mast cells	Rat	CB ₂	RT-PCR ^e
Microglia	Rat	CB ₁ , CB ₂	Mutational RT-PCR, ^{d,f} Western immunoblot, ^{d,f} or immunocytochemistry ^{f,g}
Natural killer cells	Human	CB ₂	RT-PCR ^a
Peripheral mononuclear cells	Human, rat	CB ₂	RT-PCR ^{a,c}
CD4 lymphocytes	Human	CB ₂	RT-PCR ^a
CD8 lymphocytes	Human	CB ₂	RT-PCR ^a
Lymph nodes	Human	CB ₂	RT-PCR ^a
Peyer's patches	Rat	CB ₂	Radioligand binding ^h or radioligand autoradiography ^h
Spleen	Human, mouse, rat	CB ₁ , CB ₂	Radioligand binding, ^{h,i} radioligand autoradiography, ^h Northern blot, ^j in situ hybridization, ^j or RT-PCR ^{a,c}
Tonsils	Human	CB ₂	RT-PCR ^a or immunocytochemistry ^a
Thymus	Human	CB ₂	RT-PCR ^a

Figure 19. Distribution des récepteurs aux cannabinoïdes au sein des cellules immunitaires et tissus.
Adapté de Howlett et al, Pharmacol rev 2002 (59).

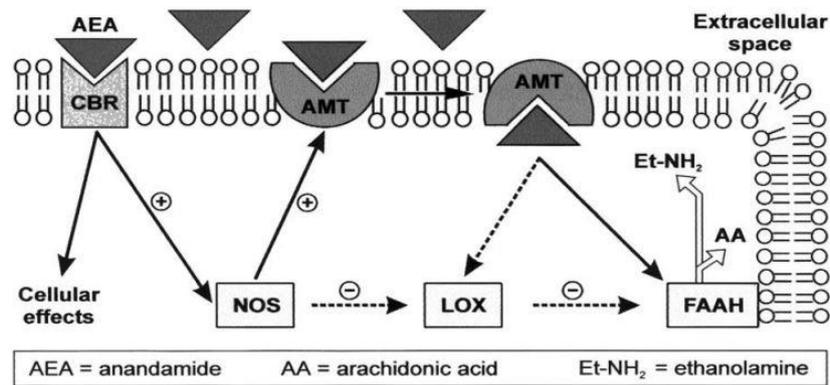


Figure 20. Schéma de la dégradation des endocannabinoïdes au sein des lymphocytes et mastocytes humains. AMT : anandamide membrane transporter. Tiré de Maccarrone et al., *Current Drugs Target*, 2002 (102).

II.1.2.2. Agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes

L'activité agoniste et l'affinité des principaux cannabinoïdes pour les CB1 et CB2 sont présentées dans la figure suivante adaptée de Pertwee et al (Figure 21). Concernant les principaux cannabinoïdes, le THC a principalement une activité agoniste des CB1, le cannabidiol a une activité antagoniste des CB1 à concentration micromolaire et une activité agoniste inverse à concentration nanomolaire (104). Le CB1 est un récepteur pré-synaptique qui module la libération de neurotransmetteurs lorsqu'il est activé de manière dose-dépendante.

Cannabinoid Receptor Ligand	K_i	
	CB ₁	CB ₂
	<i>nM</i>	
Section II.C.1		
(-)- Δ^9 -THC	5.05–80.3	3.13–75.3
HU-210	0.06–0.73	0.17–0.52
CP55940	0.5–5.0	0.69–2.8
<i>R</i> -(+)-WIN55212	1.89–123	0.28–16.2
Anandamide	61–543	279–1940
2-AG	58.3, 472	145, 1400
Section II.C.2		
Agonists with higher CB ₁ than CB ₂ affinity		
ACEA	1.4, 5.29	195, >2000
Arachidonylcyclopropylamide	2.2	715
<i>R</i> -(+)-methanandamide	17.9–28.3	815–868
Noladin ether	21.2	>3000
Agonists with higher CB ₂ than CB ₁ affinity		
JWH-133	677	3.4
HU-308	>10000	22.7
JWH-015	383	13.8
AM1241	280	3.4
Section II.C.3		
Rimonabant (SR141716A)	1.8–12.3	514–13,200
AM251	7.49	2290
AM281	12	4200
LY320135	141	14,900
Taranabant	0.13, 0.27	170, 310
NESS 0327	0.00035	21
O-2050	2.5, 1.7	1.5
Section II.C.4		
SR144528	50.3–>10,000	0.28–5.6
AM630	5152	31.2
JTE-907	2370	35.9
Section II.C.5		
11-OH- Δ^8 -THC	25.8	7.4
Ajulemic acid	5.7, 32.3	56.1, 170.5
Cannabinol	120–1130	96–301
Cannabigerol	81	2600
Cannabidiol	4350–>10,000	2399–>10,000
<i>N</i> -Arachidonoyl dopamine	250	12,000
Virodhamine	912	N.D.

N.D., no data.

^a Usually [³H]CP55940, but sometimes [³H]SR141716A, [³H]*R*-(+)-WIN55212, or HU-243 (i.e., [³H]HU-210).

Figure 21. Valeurs de coefficient d'inhibition (K_i) des principaux ligands des récepteurs aux cannabinoïdes pour le déplacement des sites de liaison spécifique d'un composé tritié *in vitro* chez le rat, la souris ou l'humain.

Le K_i est le coefficient d'inhibition du ligand obtenu à partir de la mesure de la concentration d'inhibiteur permettant un déplacement de 50 % du ligand marqué. Plus le K_i est faible, plus l'affinité de l'inhibiteur pour le récepteur est élevée. Adaptée de Pertwee et al (58)

II.1.2.3. Effet d'entourage

Une notion à prendre en compte est celle « d'effet d'entourage » décrite pour la première fois par Ben-Shabat et al. en 1998 (105), reprise et détaillée par Russo en 2011 dans le *British Journal of Pharmacology* (31). Sur le plan pharmacologique, le terme « synergie » se définit par le fait que deux ou plusieurs principes actifs peuvent produire un effet additif ou combiné plus important que leurs effets individuels séparés. L'expression « effet d'entourage » a été suggérée par l'équipe de Mechoulam, traduisant la potentialisation de l'effet biologique d'un principe actif par des composés apparentés mais inactifs. Cet effet d'entourage pourrait résulter de la prévention de la dégradation du principe actif ou encore de la modulation de sa liaison aux récepteurs. Le cannabis contient de nombreux cannabinoïdes et terpènes dont les principaux (limonène, myrcène, α -pinène, linalol, β -caryophyllène, caryophyllène oxide,

nérolidol et phytol) qui sont présents dans une grande variété de plantes. A l'image de ce qui a été observé pour le système endocannabinoïde (105,106) avec lequel il existe des combinaisons de molécules plus actives biologiquement, les phytocannabinoïdes pourraient être potentialisés par des endocannabinoïdes et les autres molécules contenues dans le cannabis tels que les terpènes. Les résultats à ce sujet restent contradictoires (voir le passage : « *Support derives...terpenoid contents and ratios* » de Russo dans le *B J of Pharmacol* 2011, pages 1345 à 1346). Des terpènes tels que le D-limonène ou le myrcène pourraient influencer l'effet analgésique et sédatif du THC, l' α -pinène diminuer l'effet amnésiant du THC.

II.1.3. Pharmacocinétique des principaux cannabinoïdes et principes galéniques (107)

II.1.3.1. Tetrahydrocannabinol et cannabidiol

II.1.3.1.1. Absorption

La biodisponibilité du THC par voie inhalée n'est qu'environ de 10-30 % du fait de sa dégradation par pyrolyse et de la partie non effectivement inhalée (108,109). Celle de la voie orale est d'environ 6 %, du fait de la dégradation gastrique et de l'effet de premier passage hépatique, mais elle augmente avec l'absorption de lipides jusqu'à 22 % (110). Le THC et le CBD présentent des profils temps-concentrations similaires avec une C_{max} d'environ quelques minutes par voie inhalée ou vaporisée et d'environ 120 min par voie orale (30 min à 4 h) (111). La relation dose-concentration du THC tend à être linéaire (111). Le cannabidiol est mieux absorbé lorsqu'il est administré avec des aliments et notamment en repas riche en lipides (112).

II.1.3.1.2. Distribution

Le THC est une molécule hautement lipophile qui diffuse rapidement dans plusieurs tissus (poumons, cœur, cerveau, foie), possédant un large volume de distribution passant de 3.4 L/kg à l'équilibre à 6.4 L/kg lors d'une administration chronique, expliquant sa rémanence dans l'organisme (113,114). Il passe la barrière foeto-placentaire et dans le lait maternel.

II.1.3.1.3. Métabolisme, élimination

Le THC est principalement métabolisé au niveau hépatique par les cytochromes P450 (CYP2C9, 2C19, 3A4), tout comme le CBD (CYP2C19, 3A4, 1A1, 1A2, 2C9, 2D6) (115). Quatre-vingts à 90 % du THC absorbé est métabolisé en 11-OH-THC (doté d'un effet psychoactif) et 11-COOH-THC et plus de 30 métabolites du CBD ont été identifiés. Le CBD inhibe la conversion du THC en 11-OH-THC par le CYP450 (75). La variabilité interindividuelle des concentrations est partiellement due à des polymorphismes génétiques au niveau des cytochromes. Les sujets présentant un variant allélique *3 du CYP2C9 ont des concentrations en THC plus élevées (116). Soixante-cinq % des métabolites sont éliminés dans les selles, 20 % dans les urines. La durée au cours de laquelle les cannabinoïdes peuvent être détectés dans le sang des consommateurs quotidiens est très longue (jusqu'à 1 mois) et sans corrélation avec les effets ressentis.

II.1.3.1.4. Relations « dose-effet » et « concentration-effet »

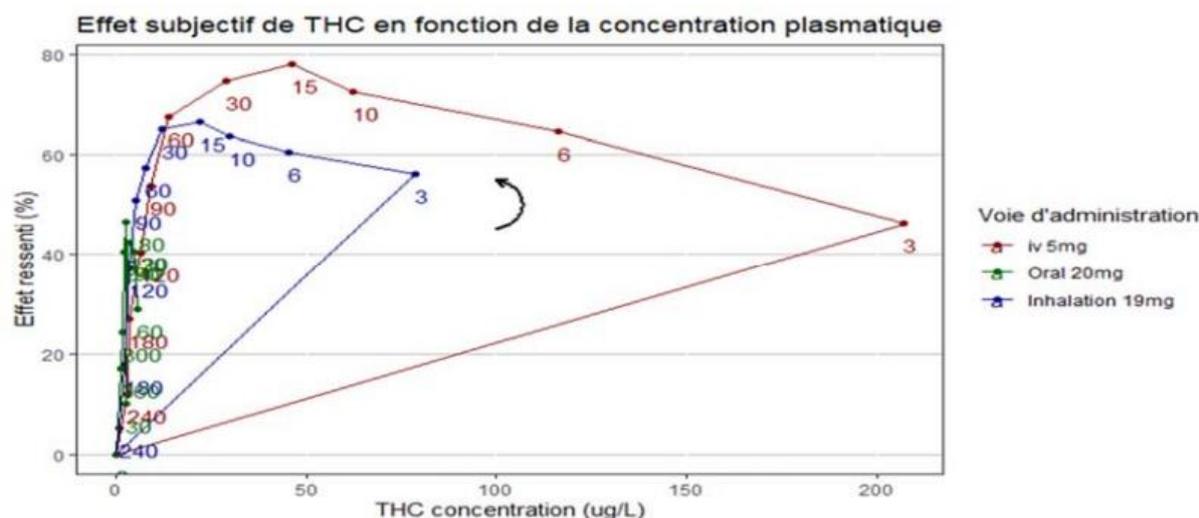
Les effets psychotropes du THC administré par voie inhalée apparaissent en quelques minutes et en 30 à 90 min par voie orale, atteignent leur pic d'activité en 2 à 3 heures et durent

de 4 à 12 heures (76). Quelle que soit la voie d'administration, la relation « dose-effet » est relativement « imprévisible ». Les repères suivants sont admis pour le THC :

- Par voie orale, une dose de 10 à 20 mg permettrait d'atteindre les effets psychotropes et 30 à 40 mg un surdosage,
- Par voie inhalée, une dose de 3 à 6 mg permettrait d'atteindre les effets psychotropes et 10 à 20 mg un surdosage (117)

La relation « concentration-effet » du THC n'est pas bien définie mais il est admis que des concentrations de l'ordre de quelques nanogrammes par millilitre sont suffisantes pour obtenir des effets thérapeutiques.

Une étude de pharmacocinétique/dynamique visant à évaluer l'effet du cannabis inhalé sur l'aptitude à conduire chez 15 consommateurs chroniques (1-2 joints / jour) et 15 consommateurs occasionnels (1-2 joints / semaine), publiée en 2020 par Alvarez et al. dans le Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine (118), a démontré que la concentration sanguine de THC est pratiquement deux fois plus élevée chez les consommateurs chroniques que chez les consommateurs occasionnels tandis que l'effet sur la conduite dure plus longtemps chez les consommateurs occasionnels (13 h contre 8 h pour les consommateurs chroniques). De plus, la corrélation entre la concentration de THC dans le sang et les effets ressentis est faible (52) (Figure 22).



Source : graphique issu de la présentation par le Pr Nicolas Simon à la mission d'information commune lors de son audition le 8 juillet 2020.

Figure 22. Effet ressenti du THC en fonction de la concentration sanguine selon la voie d'administration.

II.1.3.2. Extraits standardisés de cannabis à teneurs fixes en THC et CBD

Concernant les préparations à teneurs fixes en THC et CBD telles que Bedrocan®, Bedica®, Bedrobino®, Bedio®, Bedrolite®, les propriétés pharmacocinétiques par voie inhalée et orale sont respectivement pour l'absorption < 5 min et 30 à 90 min, pour l'effet maximum < 15 min / 2 à 3 h, pour la durée d'action 3 à 4 h et 4 à 8 h (119). Les principales données pharmacocinétiques sont résumées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Voies d'administration et durée de l'effet des médicaments à base de cannabis (117).

	Voie d'administration		
	Inhalé par vaporisation (fleurs)	Voie sublinguale (huile/comprimé sublingual)	Voie orale (huile)
Apparition des effets	90 s à 5 min	> 30 min*	≥ 60 min
Effet maximal	15 à 30 min	2 à 3 h	2 à 3 h
Durée des effets**	2 à 3 h	≥ 8 h	≥ 8 h

* les effets du cannabis ingéré peuvent parfois prendre jusqu'à 2 à 3 heures avant d'apparaître.

** la durée des effets peut varier selon la nature et le dosage du produit, la quantité consommée et la méthode de consommation.

Les formulations à bases d'huile végétale présentent deux intérêts : améliorer la biodisponibilité des molécules actives lipophiles telles que le THC et le CBD et permettre un ajustement posologique au cours du traitement. Le cannabidiol est mieux absorbé lorsqu'il est administré avec des aliments et notamment en repas riche en lipides (112).

De multiples formulations galéniques ont été et sont en cours de développement pour des indications très différentes : formulation liquide de dronabinol (BX 1) en traitement adjuvant de la chimiothérapie pour le cancer pancréatique métastatique, microgranules de THC (Namisol™) pour l'anorexie, une formulation de nabilone se désagrégant rapidement avec une libération contrôlée (Canemes®) pour le traitement de la douleur liée à la spasticité et les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson, etc (120).

Pour uniformiser les préparations à base de cannabis et assurer un contrôle qualité, la pharmacopée des Etats-Unis a créé un panel d'experts sur le cannabis en 2016 permettant de préciser les exigences qualité pour ces préparations, notamment la considération de 3 chimiotypes (THC dominant, THC et CBD équilibré, CBD dominant), la sous-classification selon les dosages chromatographiques des autres CB et terpènes, la teneur en contaminants tels que résidus de pesticides, mycotoxines, microbes, etc (121). L'équipe italienne de Baratta et al. a pu établir des procédures standardisées de préparations des formes orales (capsules d'extraits huileux de cannabis) répondant à ces critères de qualité pharmaceutique (stabilité, reproductibilité) (122).

Pour plus d'informations sur les données de pharmacocinétique, Huestis a établi une monographie détaillée des principales caractéristiques pharmacocinétiques des cannabinoïdes en 2007 (107).

II.1.4. Rôles physiologiques des endocannabinoïdes (123)

II.1.4.1. Sur le plan neurologique

Le AEA est synthétisé tout particulièrement dans certaines aires cérébrales (striatum, hippocampe, cervelet) où est exprimé le CB1, impliqué dans les phénomènes de nociception et catalepsie. Les endocannabinoïdes jouent un rôle de modulation de la neurotransmission et sur la plasticité synaptique impliqués dans le neurodéveloppement de l'embryon jusqu'à

l'âge adulte (123,124). L'inhibition pharmacologique de la FAAH, enzyme hydrolysant l'anandamide (AEA), réduit les capacités d'apprentissage et de mémoire dépendantes de l'hippocampe (125) et le blocage de l'hydrolyse du 2-AG interfère sur les performances mnésiques (126). L'AEA, lorsqu'il est produit à taux élevé par des stimuli de stress, peut influencer l'encodage des souvenirs aversifs (127). Les EC sont également impliqués dans la régulation de l'anxiété : l'inhibition de la dégradation de l'AEA et du 2-AG, et le blocage des récepteurs CB1 produisent des effets anxiolytiques (128,129).

Des perturbations biologiques du système endocannabinoïde ont été identifiées chez les patients présentant des troubles de l'humeur et des troubles psychiatriques. La densité en récepteurs CB1 est augmentée dans le contexte pré-frontal de patients ayant fait une tentative de suicide (130), tandis que les concentrations sanguines en 2-AG sont significativement diminuées chez les patientes souffrant d'un épisode dépressif caractérisé majeur (131). Par ailleurs, il a été démontré chez des cyclistes que l'exercice physique intense (60 min à 55 % de la puissance maximale puis 30 min à 75 %) représente un facteur de stress physiologique capable d'augmenter les niveaux périphériques d'AEA et que le *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) pourrait être un mécanisme par lequel l'AEA influence les effets neuroplastiques et antidépresseurs de l'exercice physique (132). Le système endocannabinoïde serait impliqué également dans le système de récompense cérébrale, notamment celui lié aux principales addictions (133).

II.1.4.2. Sur le plan immunologique

Les EC pourraient être impliqués dans les mécanismes de régulation de l'inflammation en modulant la migration des leucocytes, la formation d'espèces réactives de l'oxygène et la libération de cytokines pro-inflammatoires, tout en augmentant la sécrétion d'IL-10 qui a une action anti-inflammatoire (134,135). La plupart des données disponibles ont été observées dans les modèles animaux et *in vitro*. L'AEA est produit et libéré par les cellules immunitaires activées (les macrophages, cellules mononuclées périphériques, les cellules dendritiques, les lymphocytes et les mastocytes) *in vitro* principalement après stimulation par du lipopolysaccharide bactérien (LPS) (102,136–138) au même titre que d'autres médiateurs pro-inflammatoires. Il inhibe l'activation du NF- κ B via un mécanisme indépendant des récepteurs aux cannabinoïdes (139). Le 2-AG jouerait un rôle d'agent chimiotactique pour les cellules dendritiques (140), les cellules myéloïdes leucémiques (141) et les cellules microgliales, dont les effets sont antagonisés par le Δ 9-THC et le CP55940, ce dernier étant un agoniste préférentiel des CB2 (142). Il active les fonctions des polynucléaires neutrophiles (dégranulation notamment) via son métabolisme en acide arachidonique puis leucotriène de type B4 (LTB4) (143,144). L'inhibition de la principale enzyme métabolisant le 2-AG, la MAGL, conduit à la diminution de la production de prostaglandines et leucotriènes (145). Le PEA est produit pendant l'inflammation et inhibe le fonctionnement des mastocytes en se liant aux CB2 (146,147). Il est à noter que l'AEA présente une structure chimique très proche d'une molécule endogène impliquée dans la signalisation chimique de l'inflammation, le N-arachidonoylglycine (NAGly). Ainsi, l'oxydation du groupe hydroxyl de l'anandamide mène au NAGly.

Chiurchiù et al. ont établi un récapitulatif des effets des EC selon le type de cellule immunitaire (148) (Tableau 5).

II.1.4.3. Sur le plan métabolique

Le 2-AG est un intermédiaire important dans le métabolisme des lipides, notamment comme source d'acide arachidonique pour la synthèse des prostaglandines (149). Les EC

jouent un rôle prépondérant dans le comportement alimentaire via les récepteurs CB1 (150), en stimulant la prise alimentaire (151). Lors d'un jeûn de courte durée, les concentrations d'EC dans l'hypothalamus et le système limbique, en particulier le 2-AG, augmentent et se normalisent après la réalimentation chez le rat (152).

II.1.4.4. Sur le plan de la douleur

Les EC modulent la nociception en réduisant l'excitabilité des neurones sensoriels et en régulant la transmission des signaux nociceptifs au système nerveux central. Chez la souris, l'injection locale d'AEA au niveau d'une zone douloureuse (douleur aigüe provoquée par stimulus thermique ou chimique) atténue le comportement douloureux en agissant sur les CB1 (146,153).

II.1.4.5. Sur le plan cardiovasculaire

Chez la souris déficiente en FAAH, l'AEA produit une hypotension et une diminution de la contractilité cardiaque (154). Chez l'Homme, les endocannabinoïdes participent à la régulation du tonus vasculaire et du rythme cardiaque (155). L'activation des CB2 dans un modèle d'ischémie-reperfusion chez le rat, prévient l'aggravation de la nécrose et les complications arythmiques.

II.1.4.6. Autres effets

Sur le plan rénal, l'AEA via les récepteurs CB1, augmente le flux sanguin rénal et diminue le taux de filtration glomérulaire (156).

Sur le plan digestif, l'AEA diminue la contractilité et les sécrétions gastro-intestinales (157).

Sur le plan hématologique, les EC induisent la migration et l'adressage des cellules souches hématopoïétiques et progéniteurs depuis la moelle osseuse jusqu'au sang périphérique (158).

Par ailleurs, les EC possèdent également des effets sur le système musculo-squelettique, reproducteur et la peau (123).

II.2. Données précliniques des cannabinoïdes *in vitro* et *in vivo* chez l'animal

II.2.1. Effet antalgique

II.2.1.1. Généralités : voies de signalisation de la douleur

Selon le protocole de Kyoto de l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (*IASP-PAIM*), la douleur est définie comme une « expérience sensorielle désagréable associée à une lésion tissulaire actuelle ou potentielle, ou décrite dans les termes d'une telle lésion ». Il est possible de distinguer 3 types de douleur selon l'origine du stimulus : la douleur mécanique nociceptive, la douleur inflammatoire nociceptive et la douleur neuropathique (périphérique ou centrale). La douleur nociceptive se développe suite à une stimulation des nocicepteurs périphériques des neurones de la voie somato-sensorielle de la moelle épinière puis du thalamus et cortex cérébral. La douleur mécanique nociceptive s'établit suite à des stimuli de haute intensité, tandis que la douleur nociceptive inflammatoire par une sensibilisation des nocicepteurs périphériques par les médiateurs inflammatoires, répondant à des stimuli de faible intensité ou en l'absence même de stimulus. La douleur neuropathique résulte de lésions des nerfs périphériques ou du système nerveux central (159). Une quatrième

entité a été définie en 2017 par l'IASP, comme la douleur « nociplastique » ou « dysfonctionnelle », résultant d'une altération de la nociception sans cause lésionnelle. La douleur chronique occupe une place importante dans la santé publique du fait de son retentissement individuel et sociétal, comme a pu le montrer une enquête en 2019 du *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, concluant que 20.4 % des adultes vivant aux Etats-Unis avaient une douleur chronique, limitant leur mode de vie et les activités professionnelles chez 7.4 % des patients (160).

II.2.1.2. Pharmacologie de la douleur et cannabinoïdes (103)

Calignano et al. ont montré en 1998 que les 2 principaux endocannabinoïdes, l'anandamide et le palmilethanolamide (PEA), diminuaient la réponse nociceptive lors d'un test de lésion cutanée provoquée par la formaline chez la souris, en se fixant sur les CB1 et CB2 du système nerveux périphérique, tandis que des antagonistes de ces récepteurs provoquaient l'effet inverse (146) (Figure 23). Cet effet était observé pour une administration locale. L'analgésie était augmentée et le comportement douloureux diminué dans les modèles murins déficients en *fatty acid amide hydrolase (FAAH)* et en *2-AG-catabolizing enzyme monoacylglycerol lipase (MGL)*, enzymes catabolisant respectivement le AEA et PEA, et le 2-AG (161,162), effet antagonisé par une injection de capsaïcine, qui est un agoniste de TRPV-1 (*transient receptor potential of vanillin type-1*)(163). L'AEA peut effectivement activer les TRPV-1 (2).

De multiples études ont pu montrer que des agonistes des CBR d'origine végétale et synthétique, avaient un effet antinociceptif dans les modèles chez la souris et le rat, après leur administration intracérébrale ou au niveau spinal (164–171). De plus, il a été montré que l'AEA, le cannabidiol et l'acide ajulemique pouvaient se fixer aux récepteurs vanilloïdes, impliqués dans la signalisation de la douleur (172–175). Maione et al. ont identifié chez le rat également pour le cannabidiol un effet agoniste des récepteurs TRPA1 (*transient receptor potential of ankyrin type-1*) localisés au niveau de la substance grise périacqueducale et des noyaux rostro-ventraux de la médulla (NRVM), impliqué dans le contrôle inhibiteur descendant des voies de la nociception (176).

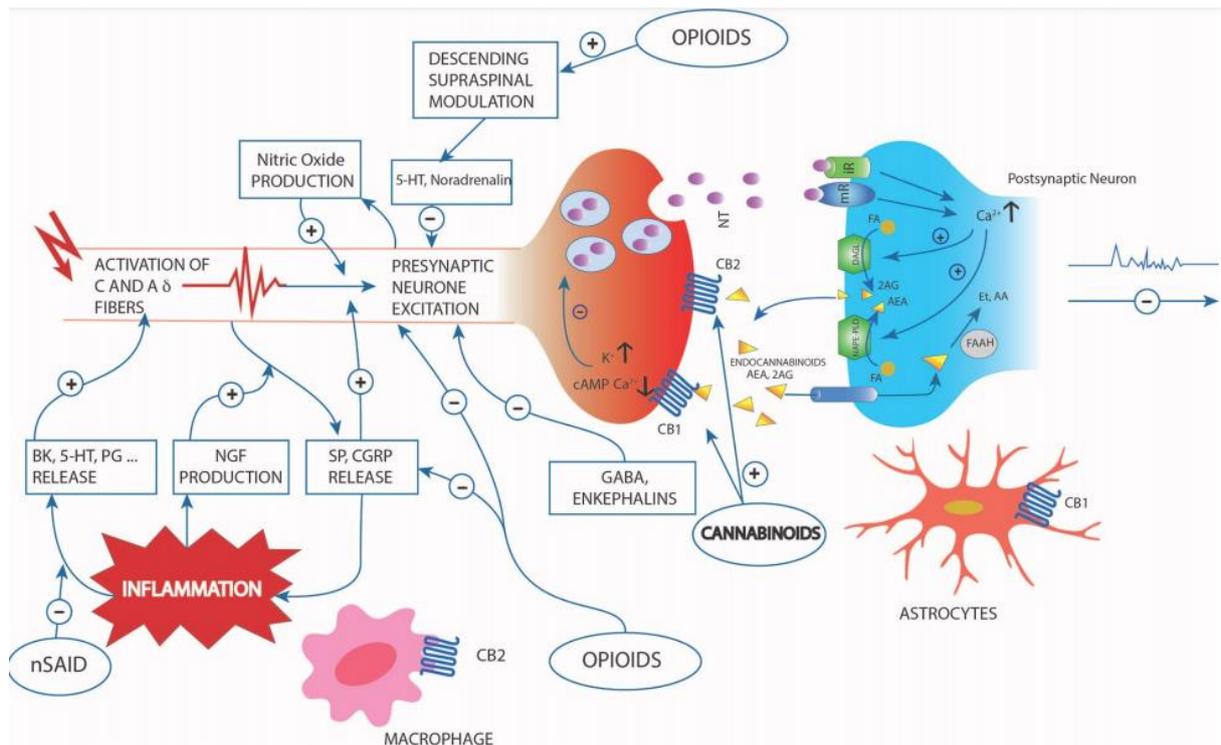


Figure 23. Schéma simplifié représentant la signalisation nociceptive et sa modulation par les cannabinoïdes et autres principaux antalgiques.

Les CB1 et CB2 sont principalement de localisation présynaptique.

Le message nociceptif peut être déclenché par de multiples stimuli (nocicepteurs mécaniques, médiateurs inflammatoires tels que bradykinine [BK], sérotonine [5-HT], *nerve growth factor* [NGF], substance P [SP], *calcitonin gene-related peptide* [CGRP], production de NO) se propageant en post-synaptique par la fixation des neurotransmetteurs sur les récepteurs ionotropes (iR) et métabotropes (mR). Les (endo)cannabinoïdes peuvent diminuer la neurotransmission notamment glutaminergique et GABAergique(177), en réduisant l'influx de calcium pré-synaptique. Tiré et adapté de Bruni et al, *Molecules* 2018, et Stella et al., *Drugs* 2021.

La Porta et al. ont étudié les effets de l'inactivation des récepteurs CB1 et CB2 dans des modèles murins de douleur inflammatoire de souris « knockout » pour ces récepteurs et transgéniques hyperexprimant le CB2 en comparaison avec des sauvages. Tous ces modèles ont développé une allodynie mécanique mais significativement augmentée chez la souris KO CB2 et diminuée pour le modèle surexprimant le CB2 (380), traduisant probablement l'effet du tonus endocannabinoïde qu'il existe au sein de la moelle épinière dans ce modèle de douleur inflammatoire (381). Malgré tout, la signalisation du CB1 pourrait être impliquée dans la modulation du signal douloureux inflammatoire par une transmission pharmacologique avec le TRPV1 (382).

Au total, les CB pourraient agir à plusieurs étages des voies de signalisation de la douleur :

- sur le contrôle supra-spinal, notamment au niveau des NRVM, plus particulièrement au niveau du *nucleus reticularis gigantocellularis pars alpha* (178), de la substance grise périacqueducule. Une stimulation électrique de ces noyaux induit un effet antinociceptif via la libération d'AEA (179). Cet effet pourrait s'expliquer par une désinhibition de la transmission GABAergique et l'activation des contrôles inhibiteurs descendants sur la moelle épinière (180) et pourrait être synergique avec les opioïdes (181,182). Le THC jouerait également sur la perception douloureuse au niveau de l'amygdale, comme Lee et al. ont pu le montrer chez des volontaires sains, chez qui le THC réduisait la sensation d'inconfort induite par la capsaïcine, ceci corrélé avec une

augmentation de l'activité de l'amygdale à l'IRM fonctionnelle (183). L'impact du contexte psychique sur la perception douloureuse a été effectivement constaté par Finn et al. qui ont montré que l'hyperalgésie provoquée chez des rats présentant un phénotype anxio-dépressif (*versus* non), était associée un défaut de signalisation des CB1 dans le NRVN (184), tandis que l'expression de CB2 serait augmentée dans ces modèles d'inflammation persistante (185). Pour le modèle de douleur neuropathique, tel que celui de ligation du nerf spinal, il existerait une surexpression des 2 types de récepteurs dans le noyau ventro-postérieur thalamique (186,187). Au niveau du cortex cérébral (cortex préfrontal et cingulaire antérieur), les taux de 2-AG sont plus élevés dans les modèles murins d'ostéoarthrite chronique (188,189).

- Sur le contrôle médullaire : l'administration intra-nasale ou intrapéritonéale de cannabidiol a montré son efficacité sur un modèle de neuropathie diabétique chez la souris par l'intermédiaire de la diminution de la densité microgliale (surexprimée dans ce type de modèle (190) notamment au niveau de la corde dorsale de la moelle épinière (191).

II.2.1.3. Méta-analyse sur l'effet antalgique dans les modèles animaux

Une revue systématique et une méta-analyse des données précliniques de l'effet antinociceptif des cannabinoïdes, des médicaments à base de cannabis et des modulateurs du système endocannabinoïde dans des modèles animaux (rat, souris ; 20 modèles différents au total) de douleur chronique (de type retrait du membre à une stimulation mécanique ou inflammatoire nociceptive) ont été menées par Soliman et al. en 2021 (374 études, 171 interventions) (192) concluant à un effet antalgique global statistiquement significatif (standardized mean difference [SMD] à 1.321 [95% CI 1.232-1.411]). La SMD est interprétée selon Cohen (193) : < 0,2 effet comme insignifiant, 0,2-0,3 comme minime, 0,5-0,8 comme modéré et > 0,8 comme important. Les auteurs concluent que « les agonistes sélectifs ou non (dont le THC) des CBR et les agonistes du PPAR- α (principalement le PEA) ont atténué de manière significative les comportements douloureux dans un large éventail de douleurs inflammatoires et neuropathiques, tandis que les inhibiteurs du FAAH, du MGL et le CBD ont significativement atténué les comportements associés à la douleur dans les modèles de douleur neuropathique, avec cependant des résultats mitigés dans les modèles de douleur inflammatoire ».

II.2.2. Effets anti-inflammatoires

II.2.2.1. Généralités : lien entre système immunitaire et douleur inflammatoire

Un article de revue publié dans Nature en 2005 par Marchand et al. considérait le rôle du système immunitaire dans la physiopathologie de la douleur chronique (194). Différents types cellulaires sont impliqués dans la physiopathologie de l'inflammation et de la douleur. L'activation des mastocytes cutanés résulte en leur dégranulation, un érythème prurigineux et une hyperalgésie marquée en réponse à la chaleur. L'infiltration d'organes par les mastocytes a été constatée chez des patients douloureux chroniques (*versus* non douloureux) atteints de pathologies telles que la pancréatite chronique ou la cystite interstitielle (195,196). L'administration de surnageant de macrophages activés par du LPS en intrapéritonéal chez la souris induit un comportement douloureux, qui à l'inverse est prévenu par l'administration au préalable d'indométhacine, paracétamol ou dexaméthasone (197).

Concernant la « pérennisation » de la douleur inflammatoire en douleur chronique, celle-ci pourrait s'exercer en partie via la modulation de l'expression de plusieurs gènes codant

des nocicepteurs (TRPV1, récepteurs aux prostaglandines, à la bradykinine), par le *nerve growth factor* (NGF), les cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 β , etc), le NO (198,199), conduisant à un phénomène de sensibilisation pharmacologique se traduisant par l'interprétation de stimuli physiologiques (par exemple, les mouvements mécaniques d'une articulation) en stimuli nociceptifs par l'apparition et l'augmentation des phénomènes de « firing » (ou déclenchement de l'influx nerveux détecté dans le nerf). En effet, Il a été observé dans des modèles animaux d'arthrite inflammatoire, l'activation de « nocicepteurs silencieux », normalement inactifs à l'état physiologique (200).

Pour la douleur neuropathique, un modèle murin de lésion neuropathique inflammatoire a montré l'implication des mastocytes dans l'hyperalgésie. Le blocage de leur dégranulation par le cromoglycate de sodium et les antagonistes des récepteurs histaminergiques de type 1 inhibe le développement de l'hyperalgésie neuropathique (201), probablement par la diminution du recrutement des neutrophiles et monocytes libérant moins de chémokines et de médiateurs pro-inflammatoires et pro-algogènes (notamment le TNF α , IL-1 β) (194).

II.2.2.2. Phytocannabinoïdes et de synthèse

En 2005, Klein a fait une revue de la littérature des effets anti-inflammatoires des cannabinoïdes (202), complétée plus récemment par Henshaw et al. en 2021 (203) (Figure 25). La plupart des cannabinoïdes régulent la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL 1, IL 6) soit en diminuant leur taux, soit à l'inverse en l'augmentant, ceci dépendant du type de cellules immunitaires visées et du stimulus de départ (135,204) (Figure 24). Dans leur publication, Henshaw et al. ont établi un schéma résumant l'effet global des principaux cannabinoïdes sur la balance cytokinique pro- versus anti-inflammatoire. Le Tableau 3. Données précliniques *in vitro* et *in vivo* dans les modèles animaux et chez l'humain des effets anti-inflammatoires des cannabinoïdes. reprend les principales études précliniques publiées dans la littérature.

Sur une étude (168 participants) visant à évaluer les taux sanguins d'IL 1 α et de TNF chez des volontaires utilisant ou non du cannabis, les taux sanguins de TNF étaient environ 2 fois plus élevés chez les non utilisateurs (OR = 2.73, CI = 1.18, 6.31; p = 0.03) (205) et d'IL 6 (206). Une autre étude publiée en 2014 d'Abo-Elnazar (30 participants) étudiait la réponse de lymphocytes T CD4+ prélevés chez des participants utilisant ou non du cannabis, à un test de stimulation mitogénique par phytohémaglutinine. Cette étude montrait une diminution de la réponse de prolifération chez ceux utilisant du cannabis ainsi qu'une diminution de 50 % du taux d'IL 17 et une augmentation d'environ 2 fois de celui d'IL 10 (207).

Cannabinoid	Receptor	Cell or tissue type	Cytokine stimulant or inflammation model	Effect
Mice				
WIN55,212-2 or HU-210	ND	Spleen	LPS and <i>Propionibacterium acnes</i> *	Decreases TNF and IL-12 and increases IL-10
THC	ND	Macrophage cell line (RAW264.7)	LPS	Decreases TNF
HU-211	NMDA receptor	Brain	Closed head injury	Decreases TNF
WIN55,212-2	CB ₂ dependent	Heart	Ischaemia-reperfusion	Decreases IL-1β and CXCL8
THC, AEA or 2-AG	ND	Macrophage cell line (J774)	LPS	Decreases IL-6
THC	ND	Spleen	<i>Legionella pneumophila</i>	Increases TNF and IL-6
THC	ND	Peritoneal macrophages	LPS	Increases IL-1α and IL-1β
Humans				
Marijuana smoking	ND	Lung alveolar macrophages	LPS	Decreases TNF, GM-CSF and IL-6
Ajulemic acid	ND	Peripheral-blood and synovial monocytes	LPS	Decreases IL-1β
2-AG	CB ₂ dependent	Pro-myelocytic leukaemia cell line (HL-60)	2-AG	Increases CXCL8 and CCL2
CP55,940	CB ₂ dependent	Pro-myelocytic leukaemia cell line (HL-60) (CB ₂ transfected)	CP55,940	Increases TNF, CXCL8, CCL2 and CCL4
Rats				
AEA, 2-AG, WIN55,212-2 or HU-210	CB ₁ and CB ₂ independent	Microglial cells	LPS	Decreases TNF

Figure 24. Effets des cannabinoïdes sur les cytokines pro-inflammatoires.

CCL : CC-chemokine ligand, CXCL8 : CXC-chemokine ligand 8, GM-CSF : granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, ND : not determined, NMDA : N-methyl-D-aspartate, THC : Δ9-tetrahydrocannabinol. Adapté de Klein, Nat Rev Immunol, 2005 (202).

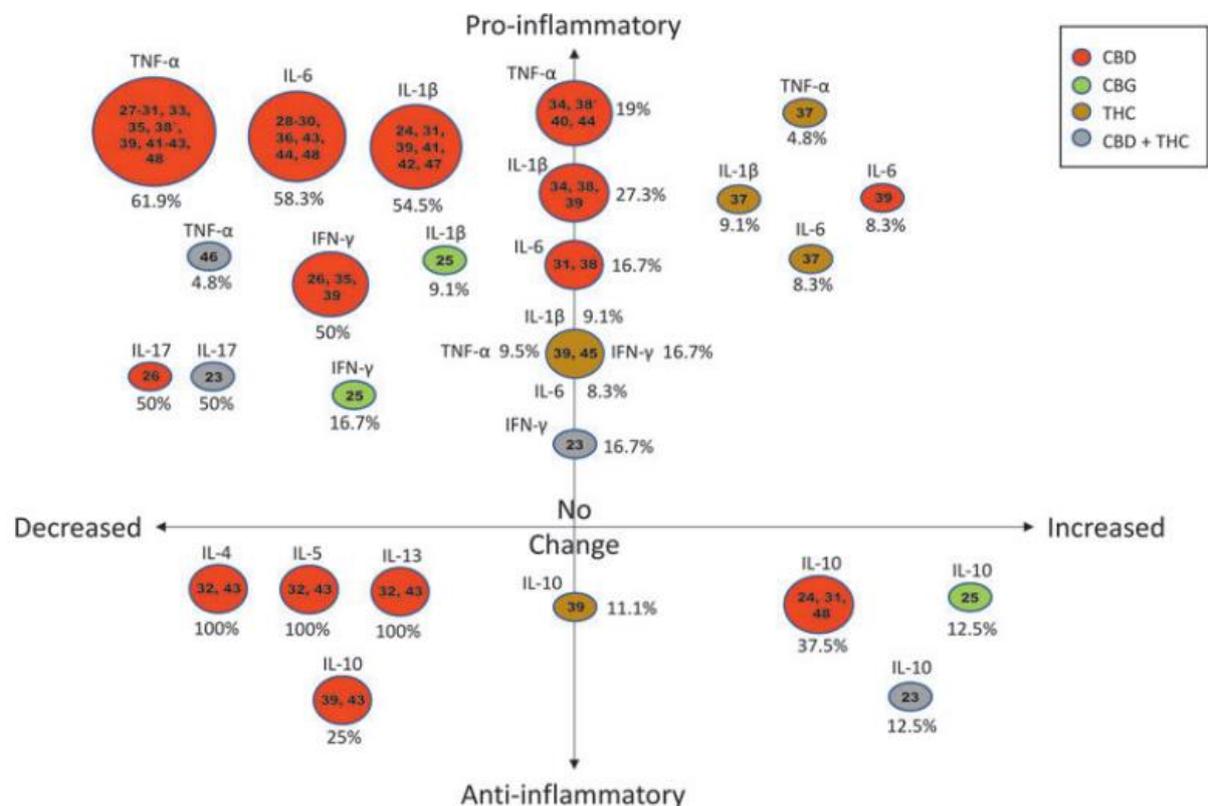


Figure 25. Effets des principaux cannabinoïdes sur la balance cytokinique pro- versus anti-inflammatoire, issus de 26 études *in vivo* chez l'animal.

Les 4 quadrants représentés correspondent respectivement en haut et à gauche à une diminution des taux de cytokines pro-inflammatoires et en haut et à droite à une augmentation ; et respectivement en bas et à gauche à une diminution des taux de cytokines anti-inflammatoires et en bas et à droite à une augmentation.

une diminution des taux de cytokines anti-inflammatoires et en bas et à droite à une augmentation. Adapté de Henshaw et al, Cannabis Cannabinoid Res 2021.

L'autre mécanisme anti-inflammatoire hypothétique serait une modulation de la migration des cellules immunitaires impliquées dans l'inflammation. Ni et al. ont montré que le WIN55,212, cannabinoïde synthétique, réduisait l'interaction entre les leucocytes et les cellules endothéliales dans un modèle expérimental d'encéphalomyélite allergique chez la souris permettant une diminution de la progression de la maladie (208), effet réduit par un antagoniste du CB2, suggérant un effet via ce récepteur. La diapédèse pourrait être réduite par la diminution d'IFN de type I (209).

D'autre part, l'induction de la NOS constitutive par l'AEA et le THC (210) pourrait expliquer en partie l'effet anti-inflammatoire. Son activation induirait une inhibition en contrepartie de la NOS inducible et de l'adénylate cyclase (211), ayant pour conséquence notamment une diminution de l'expression du *nuclear factor kappa B* (*NF-κB*) (212).

Burstein a particulièrement étudié la voie des acides gras impliqués dans l'inflammation et les similarités présentes avec les cannabinoïdes et leurs dérivés (213). Il a proposé un schéma de l'effet anti-inflammatoire de l'acide ajulemique Figure 26. Mécanismes antiinflammatoires hypothétiques de l'acide ajulemique (AJA) et du N-arachidonoylglycine (NAGly).

Adapté de Burstein, Bioorg Med Chem, 2014. Figure 26).

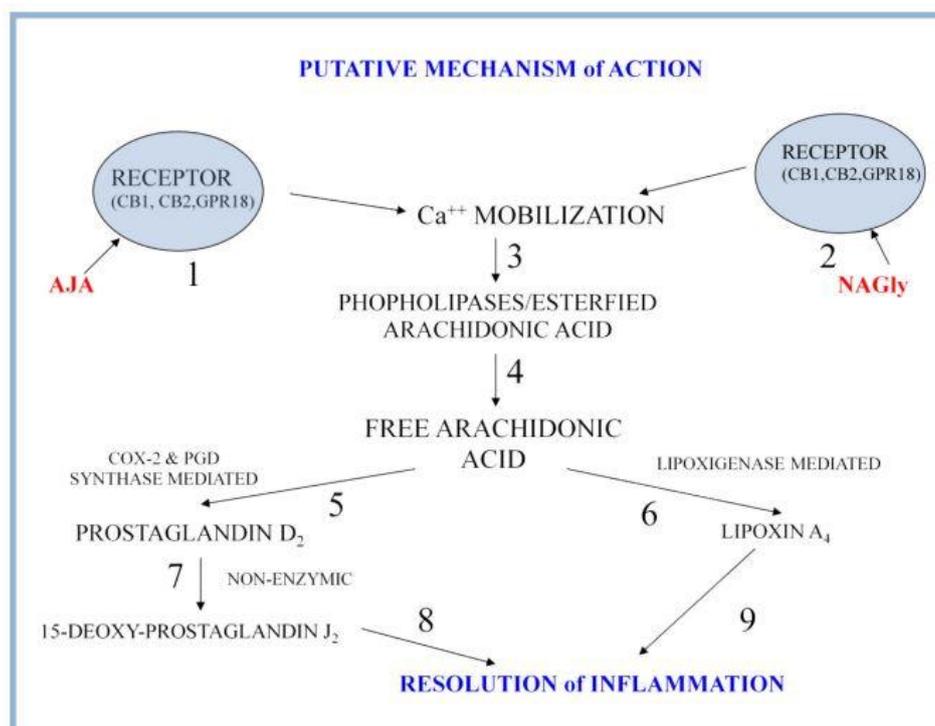


Figure 26. Mécanismes antiinflammatoires hypothétiques de l'acide ajulemique (AJA) et du N-arachidonoylglycine (NAGly).

Adapté de Burstein, Bioorg Med Chem, 2014.

Parmi les autres molécules actives contenues dans le cannabis, différentes des cannabinoïdes, la cannflavine A aurait un effet anti-inflammatoire en inhibant la production de prostaglandine E2 par les cellules synoviales d'un modèle murin de polyarthrite rhumatoïde (214).

Sur le plan moléculaire, les endo et phytocannabinoïdes pourraient exercer leur effet anti-inflammatoire par l'activation des sous-unités α et γ des récepteurs PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*) (215).

Des études à l'échelle protéomique ont également été réalisées chez des sujets sains consommateurs de cannabis ou non sur des prélèvements locaux (épithélium nasal, urines), identifiant des différences d'expression protéique impliquées principalement dans le système immunitaire, la réponse inflammatoire, le métabolisme lipidique et des ARN (216,217). Hinckley et al. ont observé ces changements d'expression protéique pour des voies de signalisation impliquées notamment dans la régulation des lymphocytes T, de la production d'IL-6, l'apoptose cellulaire, la cascade de signalisation des kinases et le NF- κ B (218). Plusieurs cannabinoïdes ont été identifiés comme inducteurs d'apoptose cellulaire *in vitro* sur différents types de cellules immunitaires (219).

Une régulation épigénétique a été démontrée également pour l'effet immunomodulateur de certains CB comme le THC. Dans un modèle murin de syndrome de détresse respiratoire aiguë provoqué par l'exposition à l'entérotoxine staphylococcique B, le THC a montré un effet majeur sur la survie (100 % de mortalité passant à 100 % de survie) résultant de la modification des ARN messagers interférents (miRNA) dans les cellules immunitaires (220), la mortalité étant liée dans ce modèle à l'importance du syndrome de réponse inflammatoire systémique du sepsis. Ces modifications des miRNA pourraient expliquer l'*up-regulation* des lymphocytes T régulateurs (T_{reg}), des MDSCs (*myeloid-derived suppressor cells*) (221), la *down-regulation* des lymphocytes T helpers 17 (Th17, également observé pour l'AEA) (222,223). Le deuxième mécanisme de régulation épigénétique serait une modulation de la méthylation de l'ADN de gènes impliqués dans la réaction inflammatoire (224). Le dernier mécanisme évoqué serait celui des modifications d'histones comme ce qui a été observé avec le THC. Ce dernier pourrait diminuer l'expression d'histones impliqués dans le codage de gènes Th1 et active ceux de gènes Th2 (225). Cette régulation d'expression d'histones pourrait passer par l'intermédiaire d'ARN messagers longs non codant (*lncRNAs* ou *long noncoding*) dont un, nommé AW112010, particulièrement présent dans les LTCD4 activés, dont le rôle de l'IL-10 et donc de favoriser la prolifération des cellules T inflammatoires (226). Le THC et le CBD pourraient stimuler la production d'IL-10 par ce mécanisme.

II.2.3. Effets sur l'immunité cellulaire et humorale

II.2.3.1. Sur l'immunité cellulaire (Figure 28)

Nahas et al. ont montré en 1973 dans *Science*, que les lymphocytes prélevés chez des individus consommant régulièrement du cannabis par voie inhalée (au moins une fois par semaine pendant au moins un an, n = 51) présentaient une altération de l'immunité cellulaire (test d'incorporation spontanée de la thymidine marquée et après stimulation par phytohémagglutinine), similaire à ce qui peut être observé pour d'autres patients immunodéprimés tels que ceux atteints d'un cancer, patients urémiques insuffisants rénaux, patients transplantés (227). Ces résultats ont été confirmés (228) et observés après l'administration de Δ 9-THC chez la souris (229), tandis que White et al. ne retrouvaient pas de différence entre les volontaires sains et les consommateurs de cannabis (230).

Sur le plan physiopathologique, les cannabinoïdes polariseraient l'activité des lymphocytes *helpers* (T_H) vers une réponse T_H2. Cette observation a été faite d'une part dans trois modèles murins, le premier infecté par *Legionella pneumophila*, traité par THC (231,232), le second atteint de cancer du poumon (233), le troisième chez des souris saines exposées au cannabinoïde (234), d'autre part *in vitro* sur des lymphocytes T humains incubés avec du THC (235) et sur des lymphocytes prélevés chez des volontaires consommant ou non du cannabis (236). Un effet dose-dépendant a été constaté entre l'exposition au cannabis et la diminution

du taux de lymphocytes CD4/NK, le taux d'IL 2 et l'augmentation du taux d'IL 10. En effet, Schwarz et al. ont montré en 1994 que l'AEA et le THC inhibaient la prolifération des lymphocytes T et B activés *in vitro* (237), Massi et al. l'activité des lymphocytes NK (238) et Carayon et al. que le CB2 était impliqué dans la différenciation des lymphocytes B (239). L'AEA diminue également les capacités immunostimulantes des cellules dendritiques (240). Le THC inhibe la production d'IL-12 et d'IFN- γ (241). Kapellos et al. ont étudié des modèles murins déficients en CB2. Ils ont constaté que le taux de PNN intra-médullaire était plus élevé en condition physiologique sans stimulus immunologique, qu'il existait une séquestration intra splénique des PNN et des taux plus élevés de cytokines proinflammatoires après administration de LPS. Ils concluaient à une exacerbation de l'inflammation par défaut de communication entre les différents acteurs cellulaires immunologiques (242,243).

Un essai clinique visant à évaluer l'impact immunobiologique de consommation par voie orale d'extraits (« bhang ») de cannabis chez 60 volontaires sains pendant des durées moyennes de 19 et 31 mois, a montré une diminution significative des immunoglobulines, des fractions C3 et C4 du complément et des taux de lymphocytes T, B et NK (244). L'étude ne précise pas les quantités exactes utilisées chaque jour, ni les teneurs en différents cannabinoïdes. Cependant, un effet contradictoire a été observé chez des patients atteints de sclérose en plaque traités par des extraits végétaux de *Cannabis* sp. administrés par voie orale (245). Au niveau moléculaire, cette polarisation semble être supportée par une production accrue d'IL-4, qui a une action inhibitrice sur la production de cytokines pro-inflammatoires,che via une surexpression de GATA3, facteur de transcription impliqué dans la prolifération T_{H2}, par une voie CB2 médiée, et par une diminution de la réponse T_{H1} via une réduction de la production d'IL-12 et par un effet antagoniste du récepteur à cette cytokine par une voie CB1 médiée (246) (Figure 27). Le blocage de la polarisation T_{H1} et l'administration de cytokines de profil T_{H2} ou de TGF- β ont montré une efficacité sur les modèles animaux de maladies inflammatoires tels que l'encéphalomyélite allergique (247–249) et la polyarthrite rhumatoïde (250,251).

Par ailleurs, McCoy et al. ont montré à la fin des années 90 que le Δ^9 -THC, par sa liaison au CB2 (252), diminuait plusieurs fonctions des macrophages dont leur capacité à préparer l'antigène - via une inhibition de l'activité du lysozyme - pour le présenter aux LT_H (253,254), leur pouvoir bactéricide via une inhibition de la production de NO (255,256), leur prolifération et migration, effets observés également pour le cannabidiol et CP55, 940 (257–260).

Massi et al. ont démontré que l'administration sous-cutanée de THC pouvait inhiber l'activité cytolytique des lymphocytes NK *in vivo* chez la souris, effet contrecarré par les antagonistes des CB1/CB2 (238).

Dans le modèle murin de sclérose en plaques ou encéphalo-myélite autoimmune, le CBD diminue l'infiltration du système nerveux central en lymphocytes T, la sécrétion d'IL-17 et d'IFN- γ via la prolifération de *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC)(261). Cet effet anti-inflammatoire était similaire pour un analogue synthétique du cannabigerol (262) et le terpène β caryophyllène, un agoniste du CB2 (263).

Cannabinoid	Receptor	Cell or tissue type	Cytokine stimulant or inflammation model	Effect
Mice				
THC	ND	Spleen	<i>Legionella pneumophila</i>	Decreases IFN- γ and IgG2a
THC	CB ₁ and CB ₂ dependent	Spleen	<i>Legionella pneumophila</i>	Decreases IL-12 and IL-12R and increases IL-4
THC	CB ₂ dependent	Spleen	Tumour model	Decreases IFN- γ and increases IL-10 and TGF- β
WIN55,212-2	ND	Spleen	Theiler's murine encephalomyelitis virus	Decreases IFN- γ
Humans				
THC	CB ₂ dependent	Peripheral-blood T cells	Allogeneic dendritic cells	Decreases IFN- γ
Marijuana smoking	ND	Peripheral-blood mononuclear cells	Phytohaemagglutinin and concanavalin A	Decreases IL-2 and increases IL-10 and TGF- β

Figure 27. Effets des cannabinoïdes sur l'immunité adaptative et les lymphocytes T helper. ND : not determined, THC : Δ 9-tetrahydrocannabinol. Adapté de Klein, Nat Rev Immunol, 2005 (202)

II.2.3.2. Sur l'immunité humorale

Concernant la réponse immunitaire humorale, l'administration de Δ 9-THC diminue la réponse humorale primaire lors de l'immunisation des souris après transfusion de globules rouges de mouton, tandis qu'aucun effet n'était constaté lors de la réponse secondaire (264). L'évaluation de la consommation de cannabis inhalé chez 12 volontaires sains sur une période d'un peu plus d'un mois, ne montrait pas de changement sur les taux de lymphocytes B, T, d'immunoglobulines (265). Les limites de cette étude étaient que les sujets pouvaient avoir consommé d'autres toxiques dans les mois précédents et la variabilité de la consommation de cannabis. Seule la teneur en THC était contrôlée (265).

Ces effets immunosuppresseurs/modulateurs ont donc bien été observés expérimentalement mais il existe peu de données épidémiologiques sur un surrisque de développer des infections cliniques chez les consommateurs de cannabis. Sur une étude prospective de 3 ans menée de 1984 à 1987 en Australie, suivant 996 hommes, 386 étaient séropositifs pour le VIH, dont 32 développaient un stade SIDA. Il était observé en analyse uni- et multivariée, que la consommation de cannabis faisait partie des facteurs de risque de progresser vers le stade SIDA, défini par certaines infections opportunistes, cependant différentes de celles retenues actuellement (266).

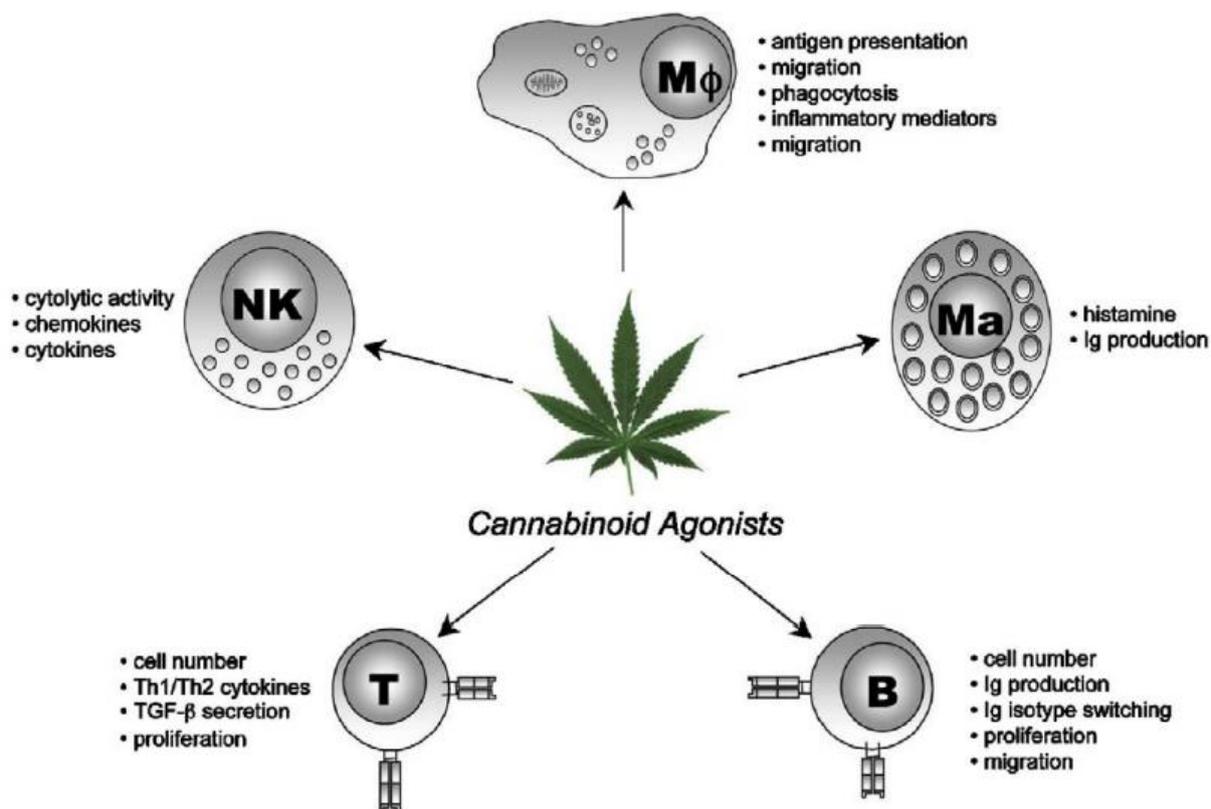


Figure 28. Principaux effets des cannabinoïdes sur l'immunité cellulaire.
Tiré de Croxford et Yamamura. J of Neuroimmunol 2005.

II.2.3.3. Particularités de certains cannabinoïdes au niveau immunitaire

II.2.3.3.1. Δ 9-tétrahydrocannabinol

Blanchard et al. ont montré en 1986 que des splénocytes de souris stimulés par du LPS puis traités par du Δ 9-THC, produisaient de plus faibles taux d'IFN de type I (IFN α et β) (267). Kawanaki et al. en 1988 ont montré que le THC supprimait la prolifération des splénocytes murins stimulés par de l'interleukine 2 et l'activité cytolytique des lymphocytes (268). Dans un modèle murin infecté par la souche PR8 d'influenza virus traité par le Δ 9-THC, le recrutement des lymphocytes au sein des poumons était diminué et la délétion des gènes codant les CB1 et CB2 induisait des réponses inflammatoires exacerbées vis-à-vis de ce virus, pour les souris exposées ou non au Δ 9-THC (269).

Le Δ 9-THC possède une activité anti-inflammatoire résultant de l'inhibition de la synthèse de la prostaglandine E2 (PGE2) (270), de la transformation de l'acide arachidonique en ses métabolites issus de l'activité de la cyclooxygénase (Cox) et via la stimulation de la lipoxygénase (271). Dans un modèle murin de douleur nociceptive provoquée par la phénylbenzoquinone, le Δ 9-THC a une activité anti-inflammatoire équivalente à 20 fois celle de l'aspirine, 2 fois celle de l'hydrocortisone, sans passer par l'inhibition de la Cox (272). D'autres cannabinoïdes tels que le CBD et le CBG paraissent plus puissants mais moins efficaces (effet maximal non atteint en comparaison avec le THC).

II.2.3.3.2. Cannabinol

Le cannabinoïde (CBN) possède une affinité supérieure pour le CB2 (86). A l'image de ce qui a été observé pour le Δ 9-THC, le CBN inhibe de manière concentration-dépendante la lymphoprolifération chez la souris lors de plusieurs tests de stimulation (273), notamment en

inhibant certains facteurs de transcription (CREB-1 se liant à CRE et κ B) impliqué dans la voie de signalisation de l'IL-2 (234). L'inhibition de la sécrétion d'IL 2 se fait via la diminution de celle du *nuclear factor of activated T-cells* (NF-AT), ce qui a été démontré pour le 2-AG (274) et la cannabinoïde (275), par l'intermédiaire de la combinaison probable de mécanismes CB1/CB2 dépendant et indépendant (276).

II.2.3.3.3. Cannabidiol

Dans un modèle murin de douleur inflammatoire et neuropathique chez le rat, le cannabidiol par voie orale réduisait l'hyperalgésie liée aux stimuli thermique et mécanique, effet non observé en présence de capsaïcine, antagoniste des récepteurs vanilloïdes (277). Il possède une activité pharmacologique complexe étant à la fois antagoniste pour certains récepteurs tels que les CB1 et CB2, agoniste pour les récepteurs à la sérotonine de sous-type 1A (5-HT_{1A}) (participant à son effet anxiolytique, antidépresseur et anti-allodynique), les récepteurs à l'adénosine de sous-type A_{2A} (permettant une réduction des concentrations en TNF α dans les modèles inflammatoires murins induits par le LPS), TRPV1 (pour l'effet antiépileptique) et les PPAR γ (278). De part ce profil pharmacologique, le CBD réduit certains effets psychotropes provoqués par le THC pur (279).

L'utilisation de dispositifs transdermiques libérant du CBD dans des modèles de monoarthrite inflammatoire de genou chez des rats permettait de réduire significativement l'œdème articulaire, la douleur, l'infiltration en cellules immunitaires inflammatoires et l'amincissement de la membrane synoviale d'une manière dose-dépendante (280).

II.2.3.3.4. Acide ajulemique (ou lenabasum)

L'un des cannabinoïdes de synthèse le plus étudié dans la réaction inflammatoire est l'acide ajulemique, (AJA) isolé pour la première fois en 1992 par Burstein et al. (281), connu également sous le nom de lenabasum ou sous d'autres abréviations chimiques (CT-3, IP-751, etc) données par les différents laboratoires pharmaceutiques ayant réussi à le synthétiser.

Un effet antalgique a été montré dans un modèle de nociception induite chez la souris (282), d'un potentiel similaire à celui de la morphine (283), effet qui résulterait d'une propriété agoniste des CB1 (284).

Il semblerait que l'AJA présente une activité anti-inflammatoire en stimulant la production d'acide arachidonique (84), en augmentant l'expression de la Cox2 et promouvant un profil anti-inflammatoire en prostaglandines (15d-PGJ₂), activité qui est bloquée par un antagoniste des CB2. D'autre part, il induirait l'apoptose des lymphocytes T d'une manière temps et concentration-dépendante (285).

Une étude clinique de phase I a été réalisée en 2000 par le laboratoire *Atlantic Pharmaceuticals*, dont les résultats n'ont pas été publiés mais exposés par Burstein en 2005 dans le journal de *l'American Association of Pharmaceutical Scientists* (286). Trente-deux volontaires sains ont été exposés à des doses allant de 0 à 10 mg d'AJA par voie orale. Les résultats concluaient a priori à un profil de sécurité sans effets indésirables particuliers, notamment sur les plans psychiatrique, cardiovasculaire et biologique. Un essai de phase II visant à évaluer l'efficacité antalgique de l'AJA (2 capsules de 10 mg x 2 / jour ou placebo pendant 4 jours puis 4 capsules de 10 mg x 2 / jour pendant 3 jours) sur des douleurs neuropathiques réfractaires chez 21 patients a montré un effet significatif à court terme sur la réduction de l'échelle visuelle analogique (287).

II.3. Développement du cannabis à usage médical

II.3.1. Historique

Une des premières utilisations du Δ^9 -THC chez l'homme dans un essai clinique était celle de Noyes et al. en 1975, l'évaluant à visée antalgique chez 10 patients atteints d'un cancer (288). Un effet dose-dépendant antalgique et pour la survenue d'effets indésirables a été observé pour le THC à des doses de 5 à 20 mg.

En 1985, plusieurs firmes pharmaceutiques ont reçu les autorisations pour débiter le développement de préparations à base de THC, dronabinol et nabilone à visée thérapeutique. Le dronabinol, un isomère du (-)-trans- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), a été le premier cannabinoïde commercialisé et approuvé par la FDA en 1985 (MARINOL® et SYNDROS®) pour le traitement des nausées et vomissements liés aux chimiothérapies et pour son effet orexigène en oncologie (7), puis la nabilone aux Etats-Unis et Canada (CESAMET®) pour la même indication. En 1992, ces 2 molécules sont également indiquées pour l'anorexie avec amaigrissement chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). En 2015, à la demande de la Croatie et de la République tchèque, le cannabis a été intégré dans le programme de travail de la pharmacopée européenne.

L'association Δ^9 -tétrahydrocannabinol et cannabidiol, connu *sous le nom* nabiximols (USAN [United States Adopted Name]), approuvé au Canada depuis 2005 pour le traitement des douleurs neuropathiques centrales liées à la sclérose en plaques (SEP) et 2007 celui des douleurs d'origine cancéreuse, est indiqué pour le traitement symptomatique de la spasticité liée à la SEP (289). Lakhan et al. ont réalisé une méta-analyse en 2009 permettant d'identifier 6 essais cliniques randomisés qui visaient à évaluer l'efficacité des extraits de *Cannabis sativa* pour le traitement symptomatique de la spasticité (échelle d'Ashworth, Revermead Mobility Index, test de marche, Echelle Visuelle Analogique globale) chez des patients atteints de sclérose en plaques (290). Un seul essai ne retrouvait pas d'efficacité sur la spasticité. L'effet démontré tenait sur l'évaluation subjective et non objective de la spasticité. Le mécanisme pharmacologique sur la spasticité pourrait s'exercer par une diminution de la sécrétion de NMDA comme le suggère un modèle murin (291). Concernant l'effet antalgique global, un essai randomisé incluant l'utilisation de nabiximols sur 10 semaines chez 80 patients atteints de SEP (quelque soit sa forme) et manifestant des symptômes tels que spasticité, spasmes, troubles vésicaux, tremblement, douleur (typologie non précisée), ne retrouvait pas d'amélioration globale de l'EVA composite (incluant ces 5 symptômes) mais uniquement sur la spasticité (6).

S'ajoutant aux activités de recherche, l'utilisation du cannabis à visée médicale s'est développée par l'intermédiaire de la création de « cliniques de cannabis médical » dans plusieurs pays (Israël, Australie, Royaume-Uni, Espagne, etc) au cours de ces dernières années créant un moyen inédit d'accéder à des substances ayant un effet thérapeutique sans qu'elles aient le statut et le développement historique des médicaments via l'industrie pharmaceutique (292). Pour un exemple de clinique médical aux Royaume-Uni, voir <https://themedicalcannabisclinics.com/>.

II.3.2. Production et utilisation

En Europe, les principaux producteurs actuels de cannabis à usage médical sont la société néerlandaise Bedrocan™ produisant des extraits à teneurs reproductibles en THC et/ou CBD sous les noms de Bedrocan® (THC 22 %, CBD < 1%), Bedica® (THC 14 %, CBD < 1 %), Bedrobinol® (THC 13.5 %, CBD < 1 %), Bedrolite® (THC < 1 %, CBD 9 %), Bediol® (THC

6.3 %, CBD 8 %), ou encore le cannabis FM2 (« *Farmaceutico Militare* ») contenant 5 à 8 % de THC et 7.5 à 12 % de CBD, produit depuis 2017 par l'usine pharmaceutique militaire de Florence en Italie.

Globalement, à travers les enquêtes épidémiologiques issues de la littérature, les professionnels de santé sont relativement enclin à l'usage du cannabis à usage médical mais limité par le manque de confiance, de compétences et de connaissances sur les risques associés (293). Une enquête sur l'utilisation médicale, les pratiques et la connaissance de la législation du cannabis médical a été menée aux Etats-Unis en 2018 (294) auprès de professionnels de santé via la base internet *DocStyles* et a permis d'analyser les données de 1506 participants (médecins généralistes, internistes, infirmière, oncologues). Environ 2/3 pensaient que le cannabis a un usage médical et environ ¼ avait déjà recommandé le cannabis à leur patient. Ceux considérant l'usage médical, ne retenaient pas forcément des indications qui sont supportées par preuves scientifiques. Environ 2/3 ne connaissaient pas le statut légal exact de l'Etat dans lequel il exerçait.

A l'heure actuelle, trois spécialités pharmaceutiques disposant d'une autorisation de l'ANSM sont disponibles en France en 2022 :

- le dronabinol MARINOL[®], capsules molles dosées à 2.5 mg sous ATU nominative depuis 2003, indiqué pour le traitement des douleurs neuropathiques non soulagées par les thérapeutiques usuelles, des nausées et vomissements dans le cadre de chimiothérapie anticancéreuse, et de l'anorexie chez les patients séropositifs pour le VIH.
- l'association de Δ^9 -tétrahydrocannabinol et cannabidiol (ou nabiximols) SATIVEX[®], spray buccal dosé à 2.7 mg de THC et 2.5 mg de CBC par pulvérisation, sous AMM depuis 2014, utilisé dans le traitement de 2^{ème} intention des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère liée à la sclérose en plaques.
- le cannabidiol EPIDIOLEX[®], sous forme de solution buvable dosée à 100 mg/ml, disposant d'une AMM européenne depuis 2019, est actuellement sous autorisation d'accès compassionnel pour le traitement adjuvant antiépileptique des syndromes de Lennox-Gastaut, de Dravet et de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

En août 2022, le nombre d'essais cliniques dans la base ClinicalTrials.gov pour ces spécialités et leurs dérivés sont respectivement à 1355 dont 317 en cours de recrutement de participants (pour le mot clé « cannabis ») et 539 et 120 (pour « cannabinoids »), soulignant l'intérêt pour ces molécules dans de multiples indications dont la douleur chronique, les pathologies du système nerveux central, certaines maladies dysimmunes, etc.

II.3.3. Exemple d'indication : la douleur

II.3.3.1.1. Généralités

Selon l'*International Association for Study of Pain* (IASP), la douleur peut se définir par « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des événements réels ou des lésions tissulaires potentielles, ou décrites en termes de telles lésions. La douleur est toujours subjective ». Dans le cas où l'expérience sensorielle se prolonge jusqu'au point où elle devient illimitée et marquée par une composante psychologique, elle peut devenir une douleur chronique(295). La prévalence de la douleur chronique en Europe et aux Etats-Unis est estimée à une personne sur cinq (160,296), jusqu'à une personne sur deux selon les études (297), avec une estimation de 80 % de patients n'ayant pas ou ayant un accès

insuffisant aux traitements des douleurs modérées à sévères(298). Un rapport sur la prise en charge de la douleur élaboré en 2011 par l'Académie Nationale de Médecine des Etats-Unis estimait que la douleur chronique figurait parmi les conditions médicales les plus coûteuses avec un coût global proche de 560 à 635 milliards de dollars par an, incluant le coût direct et la perte de productivité, en lien principalement avec les arthrites (189 milliards) et les rachialgies (100-200 milliards) (299).

Un groupe de travail a été créé par l'IASP en 2018 pour étudier l'effet antalgique du cannabis et des cannabinoïdes (liste des membres disponibles sur <https://www.iasp-pain.org/group/iasp-presidential-task-force-on-cannabis-and-cannabinoid-analgesia/>) dont les premières conclusions publiées en 2021 étaient que malgré la présence de données cliniques substantielles sur un effet analgésique des cannabinoïdes, le manque de données cliniques ne peuvent faire soutenir pour le moment, l'utilisation des cannabinoïdes à cette visée (300).

Un autre rapport étudiant les effets sur la santé du cannabis et des cannabinoïdes de l'Académie des Sciences des Etats-Unis publié en 2017 (301), reconnaissait qu'il existait des évidences sur l'efficacité modeste des cannabinoïdes administrés par voie orale comme antiémétique contre les nausées et vomissements liés à la chimiothérapie et la spasticité secondaire à la sclérose en plaques, du cannabis et des cannabinoïdes sur la douleur chronique.

L'étude longitudinale de cohorte MEMO pour *Medical Marijuana and Opioids* (enregistrée sous le numéro NCT03268551 sur Clinical Trials), dont les premières inclusions ont débuté en septembre 2018 et le protocole publié dans BMJ Open en 2020, vise à évaluer l'effet « épargneur en opioïdes » des cannabinoïdes chez environ 250 patients vivants à New York, souffrant d'un syndrome douloureux chronique (excluant ceux liés à un cancer, épilepsie, sclérose en plaques, lésion médullaire, sclérose latérale amyotrophique, maladie de Parkinson, maladies inflammatoires intestinales, maladie de Huntington) ou d'une situation médicale en phase terminale, infectés ou non par le VIH (302), les premiers résultats étant prévus pour juin 2022, non pas encore étaient publiés à ce jour. Le design de l'étude repose sur des visites médicales classiques associées à des auto-questionnaires en ligne. Cet effet sur la réduction de consommation en opioïdes a déjà été démontré dans deux études. La première était celle de Boehnke et al. en 2016 (303). Les autres effets constatés étaient une réduction du nombre d'effets indésirables, du nombre de classes d'antalgiques utilisés et une amélioration de la qualité de vie estimée. La seconde étude de 2019, incluait 131 patients, suivis pour douleur chronique, âgés de 30 à 65 ans, utilisant habituellement des opiacés, a montré un effet positif de l'application de gels pendant 8 semaines contenant un mélange de CB et terpènes sur la réduction de la consommation d'opiacés (53 % les ont réduit ou arrêté) et sur la qualité de vie (94 % rapportant une amélioration de la qualité de vie) (304). Dans une étude menée par Bradford, s'intéressant à l'impact de la légalisation du cannabis à usage médical sur la réduction de la consommation de médicaments habituellement utilisés pour 9 pathologies/conditions sélectionnées (telles que l'anxiété, la dépression, le glaucome, les nausées, la douleur, etc), la légalisation du cannabis induisait indirectement la réduction de leurs consommations (exprimées en doses journalières) notamment pour la douleur et la dépression (305).

L'étude australienne POINT (*Pain and Opioids IN Treatment*) de cohorte menée auprès d'environ 1500 participants visait à étudier l'effet de l'utilisation concomitante de cannabis à un traitement opioïde pour des douleurs non cancéreuse, concluant à un effet synergique de cette association (306). Parallèlement, il est intéressant de constater que la légalisation du

cannabis médical dans plusieurs Etats des Etats-Unis a été associée à une diminution d'environ 25 % des décès par overdose en opioïdes (307).

II.3.3.1.2. Méta-analyses

Les premières revues systématiques de la littérature et méta-analyses ont été établies dans les années 2000 avec la première de Campbell et al. en 2002 dans le BMJ (308), incluant 9 études soit 222 patients. Pour la douleur liée au cancer, le THC montrait un effet antalgique dose-dépendant, avec une dose de 10 mg de THC équivalente à celle de 60 mg de codéine. Pour la douleur chronique non liée au cancer, 2 études étaient considérées mais n'incluant uniquement qu'un patient chacune (Holdcroft et al. et Maurer et al.), donc non pertinentes.

Martin-Sanchez et al. (309) ont établi une seconde méta-analyse en 2009, incluant 18 essais randomisés, majoritairement de design en *cross-over* dont 8 groupe actif vs placebo et 10 avec groupe intervention hétérogène vs placebo, de durée moyenne de 25 jours. Quatorze étaient à haut risque de biais. Concernant les études disposant d'une évaluation quantitative de l'EVA de la douleur, la différence moyenne standardisée était de - 0.61 (95 % CI - 0.84 à - 0.37) sans hétérogénéité inter-études (I^2 0.0 % ; $p = 0.50$) concluant à un effet antalgique des cannabinoïdes. Les analyses en sous-groupes (douleur cancéreuse vs non cancéreuse, capsules vs spray sublingual) retrouvaient des résultats similaires. Les effets indésirables étaient plus fréquents pour le groupe cannabinoïde. Plusieurs études en *cross-over* ne comportaient pas de période de *wash-out* ne permettant pas d'identifier quelle proportion en tel ou tel cannabinoïde était plus pertinente pour cet effet antalgique.

Lynch et al. ont réalisé en 2011 une méta-analyse incluant 18 études(310), sur l'utilisation de différentes formes de cannabinoïdes (cannabis inhalé, nabiximols orobuccal, nabilone, dronabinol, acide ajulemique) dans la douleur non cancéreuse. La qualité méthodologique globale des études était estimée comme très bonne. Quinze des 18 études rapportaient un effet analgésique significatif, modeste.

Whiting et al. en 2015 ont mené une méta-analyse incluant 28 études sur la douleur chronique(311). Deux étaient jugés à faible risque, 17 à haut risque et 9 à risque incertain de biais. Huit essais rapportaient un nombre moyen de patients avec une réduction de la douleur d'au moins 30 %, plus élevé sous traitement par cannabinoïdes (THC inhalé ou nabiximols) qu'avec le placebo (OR 1,41 [95 % CI, 0.99-2.00], indice d'hétérogénéité modéré I^2 à 47.6 %) dont 6 essais pour douleur neuropathique, 2 pour les douleurs liées au cancer. Les *odds ratio* de ces essais ont permis l'estimation bayésienne de l'effet global antalgique à 3,22 par rapport au placebo (IC 95 % = 1,59-7,24) testé sur 9 concentrations différentes de THC, avec un effet dose-dépendant. Concernant les effets indésirables, ils n'étaient pas plus fréquents sous cannabinoïdes (sous placebo : OR 3.03, 95 % CI [2.42-3.80], $I^2 = 31.2$ %, $p 0.057$) et comprenaient asthénie, troubles de l'équilibre, confusion, hallucinations, désorientation, somnolence, diarrhée, euphorie, bouche sèche, nausées, vomissements.

De Vita et al. ont réalisé une méta-analyse en 2018 sur l'effet des cannabinoïdes sur la réactivité à la douleur aiguë expérimentale, incluant 18 études soit 442 sujets. Les cannabinoïdes étaient associés à une augmentation modérée des seuils douloureux et de la tolérance vis-à-vis de la douleur, sans réduction de l'intensité de la douleur, suggérant que les CB transforment l'expérience de la douleur (312).

Une revue systématique des études menées (essais randomisés, non randomisés, cas-contrôle, observationnelles) sur l'utilisation du cannabis et des cannabinoïdes pour les douleurs chroniques non cancéreuses a été publiée par Stockings et al. en 2018 dans *Pain* (313), retenant 91 publications soit 104 études sur 2525 sélectionnées (47 essais randomisés,

57 études observationnelles), 48 portant sur la douleur neuropathique, 7 sur la fibromyalgie, une sur la polyarthrite rhumatoïde et 48 sur les autres douleurs non cancéreuses. L'intensité moyenne de la douleur à la baseline était évaluée à 59.6 mm sur une EVA de 100 mm ($SD = 14.6$; *range*: 30.1 to 87.5). Treize des essais randomisés rapportaient une réduction significative d'au moins 30 % de la douleur (OR 1.46, 95% CI 1.16-1.84, voir les *forest-plot* de la Figure E1 dans référence(313), 5 essais d'au moins 50 % mais non significative (OR 1.43, 95% CI 0.97-2.11, voir les *forest-plot* de la Figure E2 dans référence (313)), effet restant significatif pour les études > 100 participants et sans effet de taille selon la durée de l'étude (< 4 semaines, 4 à 12 semaines, 13 à 26 semaines) suggérant un effet rapide et sur le plus long terme des cannabinoïdes. Pour les données des études observationnelles, une seule étude de faible effectif ($n = 26$) montre un effet significatif de réduction d'au moins 30 % pour la nabilone. Concernant l'intensité de la douleur, considérée là comme une variable continue par une réduction de l'EVA, globalement les cannabinoïdes produisent une réduction significative de la douleur par rapport au placebo exprimée sous la forme d'une différence standardisée de moyenne ou SMD -0.14, 95%CI -0.20 to -0.08, équivalent à une réduction de 2.9 mm sur une EVA de 100 mm (95% CI: -4.61 to - 1.46, voir les *forest-plot* de la Figure E3 dans référence (313)). Ce résultat est cependant à pondérer. Une amélioration de 2.9 mm sur l'EVA ne paraît pas cliniquement significative. Le seuil habituellement considéré est celui d'au moins 30 mm (sur 100 mm) pour une situation de douleur aiguë (314).

Sur le versant du ressenti patient, une amélioration significative de l'échelle *patient global impression of change* (PGIC) était constaté pour 4 essais randomisés (si PGIC considéré comme variable continue), 9 (si PGIC comme variable discontinue) (voir les *forest-plot* de la Figure E3 dans référence(313)). Il n'a pas été observé d'effets significatifs sur le fonctionnement physique global ou la qualité de vie. Au final, les analyses *poolées* suggèrent que les objectifs de 30 % et 50 % de réduction de la douleur sont atteints respectivement pour 29 % dans le groupe cannabinoïdes contre 25.9 % dans le groupe placebo, 18.2 % dans le groupe CB vs 14.4 % dans le groupe placebo sans être statistiquement significatifs. Le nombre de sujet à traiter pour l'obtention d'un bénéfice est estimé à 24 (95 % CI 15 – 61), ce qui est plus élevé que pour les autres antalgiques dans le cadre de la douleur neuropathique : pour les paliers III le nombre est de 4.3 (95% CI 3.4– 5.8), la prégabaline 7.7 (95 % CI 6.5–9.4), les antidépresseurs tricycliques 3.6 (95 % 3.0–4.4)(315), tandis que le nombre de sujet à traiter (6 [95% CI 5 - 8]) pour la survenue d'un effet indésirable est similaire à celui des opioïdes (316). Concernant l'interprétation globale de ces résultats, les auteurs concluent que la difficulté à établir l'efficacité antalgique des cannabinoïdes repose sur le fait que la plupart des essais ont des faibles tailles d'échantillon (< 100 participants) et qu'elles sont d'une durée moyenne relativement courte (8 semaines) pour le traitement d'une douleur chronique.

La méta-analyse de Rabgay et al. publiée en 2019 dans le *Journal of the American Pharmacists Association* (317) a porté sur 13 013 articles, retenant 25 études pour l'analyse, dont 18 sur la douleur neuropathique, 4 sur la douleur cancéreuse, 3 sur la douleur nociceptive, soit au total 2270 patients. L'intérêt particulier de cette méta-analyse était de s'attacher à l'effet antalgique selon le type de douleur, le type de cannabinoïdes utilisés, leur dose et leur voie d'administration proposant les conclusions suivantes : les extraits végétaux secs de cannabis contenant du THC (ex : sommités fleuries) sont les plus efficaces pour la douleur neuropathique, le THC pour les douleurs liées au cancer, les extraits standardisés de cannabis (c'est-à-dire dont les teneurs en THC/CBD sont connues, non pour les autres CB) pour la douleur nociceptive (voire la table 2 de la référence (317)); la voie d'administration du THC/CBD et THC la plus efficiente est la voie orobuccale.

Une méta-analyse récente de Fisher et al. publiée en 2020 (318) a été réalisée par le groupe de travail de l'IASP sur les cannabinoïdes, le cannabis et les médicaments en dérivant. Trente-six études comprenant 7217 participants ont été incluses, testant des cannabinoïdes (8 études), le cannabis (6 études) et les médicaments en dérivant (22 études) sur différents types de douleur : douleur aiguë (4 études, 706 participants ou p), lombosciatalgie (1 étude, 619 p), douleurs liées au cancer (7 études, 1228 p), douleur liée au canal carpien (1 étude, 61 p), douleur liée à la sclérose en plaques (10 études, 2249 p), douleur neuropathique (13 études, 1252 p) et douleur pelvienne (1 étude, 199 p). La plupart des protocoles durait moins de 2 semaines. Toutes les études avaient un haut risque de biais ou jugé comme non clair. Aucune étude sur la douleur chronique ne remplissaient les critères d'inclusion des auteurs, tels que la présence d'un critère diagnostique défini de la condition douloureuse, une autoévaluation de la douleur par le participant, la définition d'une intensité minimale de la douleur, l'analyse de l'effet taille de l'essai comme facteur confondant de l'efficacité, etc)(319). Un effet antalgique significatif (diminution de 30 à 50 % de l'intensité de la douleur) était observé pour l'utilisation du cannabis sur moins de 7 jours et le nabiximols mais avec des niveaux de preuve très faible.

Une autre méta-analyse publiée en 2020 par une équipe française (320), a étudié la consommation de cannabis et de produits dérivés du cannabis (médical et non médical) chez les patients souffrant d'une pathologie rhumatologique. La méta-analyse n'intégrait pas d'essais randomisés. L'incidence de la consommation de cannabis était de 40.4 % (95 % CI 0.28 – 0.54) dont 15.3 % en consommait actuellement (n = 2900 patients sur 10 873 patients, 15 études). Le taux de consommation était plus élevé pour la fibromyalgie (4 études, 68.2 % [95 % CI 0.41 – 0.90], n = 611) que pour la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux systémique (7 études, 26 % [95 % CI 0.14 – 0.41], n = 8168). Chez les consommateurs de cannabis, l'âge moyen était plus faible (58.4 ans (11.4) vs 63.6 (12.1) et l'intensité moyenne de la douleur à la baseline plus élevée 5.0 mm (2.4) vs 4.1 (2.6). L'intensité de la douleur était diminuée (disponible pour 6 études, EVA de la douleur passant de 8.2 (2.9) mm sur une échelle de 10 mm à la baseline à 5.6 (3.5) avec une taille de l'effet groupé à - 1.75 (95 % CI – 2.75, - 0.76). Les produits utilisés contenaient des concentrations en THC variant entre 5, 12.5 et 19 % et CBD de 1 à 20 %, administrés par voie inhalée (27 à 77 %), intrabuccale par vaporisation (35 à 100 %) et orale. La tolérance était globalement bonne, les patients rapportant un érythème conjonctival (7-90 %), une bouche sèche (7 à 27 %), une sensation de faim (1 à 15 %), une odynophagie (10 %), la nausée (1 à 5 %), une somnolence (2 à 3 %), une hyperactivité (1 à 5 %), une variation de l'humeur (7 %). Une amélioration de la qualité de vie était observée pour 2 études.

Au total, l'ensemble de ces 7 méta-analyses incluant des essais randomisés, intègre 85 études, 41 différentes si l'on considère les redondances d'inclusion. Les données suggèrent un effet antalgique pour certaines pathologies ou conditions spécifiques telles que les symptômes en lien avec la spasticité de la SEP et la douleur neuropathique. En dehors de ces deux conditions, l'hétérogénéité des études dans la douleur chronique (type d'extraits de cannabis ou cannabinoïde testé, durée de l'étude, pathologie étudiée, type de douleur) ne permet pas d'apporter des données robustes et fiables sur l'effet antalgique global des cannabinoïdes.

II.3.3.1.3. Score de propension

Une étude nationale danoise de 2021 a été menée sur l'ensemble des prescriptions de 2018 à 2019 de médicaments à base de cannabis ou de cannabinoïdes à usage médical pour le traitement de la douleur. Des scores de propension ont été établis pour évaluer la probabilité

de recevoir un traitement par cannabinoïde pour le traitement d'une douleur neuropathique ou non neuropathique selon les caractéristiques cliniques et sociales des patients. Les auteurs concluaient à une absence de réduction des doses des antalgiques utilisées voire à leur augmentation, et à une diminution de celles de gabapentine utilisée pour les douleurs neuropathiques(321).

II.3.3.1.4. Registre allemand de la douleur

L'analyse du e-registre allemand 2017 de la douleur (322) a permis d'identifier l'utilisation du nabiximols chez 800 patients en échec de thérapies usuelles du contrôle de la douleur chronique (sur 30 228 au total soit 2.6 %) dont la principale indication était les lombalgies (29.3 %), le syndrome douloureux lombaire post-chirurgie (18.5 %), les douleurs d'épaules et cervicalgies (11.4 %). Les phénotypes de la douleur étaient à 62.1 % neuropathique, 31.1 % mixte et 6.8 % nociceptif. L'intensité de la douleur était améliorée d'au moins 50 % chez 67.5 % des patients après 12 semaines de traitement. Le score ASR-9 (*Aggregated 9-Factor Symptom Relief*), score composite intégrant des paramètres d'intensité de la douleur, de qualité de vie, de bien-être physique et mental, et d'échelle de dépression, anxiété, stress, augmentait de 39 % par rapport à la baseline. L'amélioration de l'intensité de la douleur et du score ASR-9 étaient significativement plus importants dans le sous-groupe neuropathique (94.8 % et 54.9 %, respectivement ; n = 497) versus douleur mixte (24.9% et 18.2 %; n = 249) ou nociceptif (13.6 % et 11.9 %; n = 54).

II.3.3.1.5. Cas particulier : la fibromyalgie

Un essai clinique en cross-over de 2019 publié dans *Pain*, visait à étudier les effets antalgiques de 3 extraits de cannabis différents contenant des teneurs fixes en THC et CBD (Bedrocan®: 22 % de THC soit 220 mg par gramme et < 1 % de CBD ; Bediol®: 6.3 % de THC soit 63 mg par gramme et 8 % de CBD soit 80 mg par gramme ; Bedrolite®: 9 % de CBD et < 1 % de THC), administrés en vaporisation inhalée, sur la douleur chronique de 20 patientes suivies pour une fibromyalgie. Les critères d'inclusion comprenaient une douleur > 5 /10 sur une échelle verbale de la douleur et un diagnostic de fibromyalgie défini par les critères de l'ACR 2010. Les conclusions de l'étude étaient qu'aucun des traitements ne montraient un effet plus important que le placebo concernant la douleur spontanée, cependant le taux de répondeurs (diminution de 30 % de la douleur spontanée) était plus élevé pour le Bediol® que pour le placebo, que l'effet antalgique était corrélé avec l'amplitude de l'effet psychoactif (« drug high »), que les seuils de douleur à la pression étaient plus élevés pour ceux traités par Bedrocan® et Bediol® et que le CBD augmente les concentrations plasmatiques de THC mais résulte en un effet antagoniste avec le THC(323).

II.4. Principaux effets indésirables

Les principaux effets secondaires rapportés avec les CB commercialisés pour des pathologies neurologiques ou psychiatriques sont l'asthénie, les troubles de l'équilibre, la confusion, la désorientation, l'euphorie, les hallucinations, la somnolence, les diarrhées, les nausées et vomissements, la sécheresse des muqueuses (324). Les données de tolérance notamment issues de l'essai clinique visant à évaluer le CBD sur les crises convulsives liées au syndrome de Lennox-Gastaut chez 225 patients, retenaient que 89 % des effets indésirables étaient jugés de sévérité faible à modérée, incluant une somnolence, une hyporexie, des diarrhées, des vomissements, une élévation des transaminases (8).

Concernant les extraits de cannabis, ils sont responsables de moins d'effets secondaires psychiatriques qu'avec le THC seul, tels que dysphorie, dépersonnalisation,

anxiété, attaques panique ou délire de persécution, bien que ceux-ci dépendent également de la voie d'administration (325).

Une revue récente de la littérature, afin de recueillir les principaux effets indésirables du cannabis a été établie en 2021 portant sur 1745 études dont 79 ont été incluses pour analyse (326). Concernant la qualité méthodologique de ces études, 76 étaient jugées avec un score AMSTAR-2 (327) très bas et 3 avec un score bas, principalement en raison de l'absence de publication préalable du protocole, de la liste des études exclues. Une méta-analyse de Wang et al. en 2008 (328) indiquait une incidence accrue avec le cannabis (risque relatif [RR] 1,86 [CI 1,57, 2,21]), les sprays de THC oromuqueux (RR 1,88 [1,48, 2,39]), et le THC oral (RR 2,18 [1.59-2.99]), sans toutefois observer d'association significative avec des effets indésirables sévères. Le cannabis a été identifié comme pourvoyeur d'une incidence plus élevée d'idées suicidaires (329), de troubles psychotiques, notamment de la schizophrénie (330,331), de troubles neurocognitifs (332), des problèmes psycho-sociaux et des troubles addictifs lorsqu'il est associé au tabac (333), de bronchite chronique(334), de pancréatites aiguës(335), d'hypofertilité masculine(333,336). Une prédisposition génétique pour l'ensemble des troubles neuropsychiatriques a été identifiée par le portage des allèles DQA1*01:03 et DQB1*06:03 du système HLA (337). Sur le plan cardiovasculaire, certaines études ont identifié un surrisque de sténoses intracrâniennes multiples et d'AVC ischémique (338). Sur le plus long terme, les données de tolérance restent bonnes comme a pu le montrer l'étude COMPASS sur 1 an (339).

III. Cannabinoïdes et maladies auto-immunes

III.1. Généralités

La prévalence globale des maladies auto-immunes est estimée à 4.5 %, représentant la 4^{ème} cause d'invalidité professionnelle (340). Celles du syndrome de Gougerot-Sjögren et du lupus systémique, étant deux pathologies pourvoyeuses d'altération de la qualité de vie, sont estimées à 14.4 et 32 pour 100 000 respectivement faisant de cette dernière, la pathologie auto-immune la plus prévalente au monde.

Une revue systématique de la littérature a été menée de mars 2020 à septembre 2022 dans les bases de données informatiques PubMed/MEDLINE et ClinicalTrials pour identifier toutes les études qui évaluaient les données sur l'administration du cannabis et des cannabinoïdes pour traiter les syndromes douloureux liés à une pathologie auto-immune. Le registre PROSPERO des revues systématiques a été préalablement consulté pour les termes « *cannabis [or] cannabinoids [and] autoimmune diseases* » identifiant une seule revue des essais cliniques randomisés, établie pour la polyarthrite rhumatoïde (PROSPERO CRD42020194357), non publiée à ce jour mais complétée par une inclusion des revues systématiques (26 au total), publiée en mars 2022.

La question posée de la revue de la littérature était quel est l'effet du cannabis et des cannabinoïdes sur les syndromes douloureux et/ou l'activité immunologique en lien avec une pathologie auto-immune ? Les études incluses étaient les essais cliniques randomisés et les études observationnelles dont les participants avaient un diagnostic de connectivité répondant aux critères diagnostiques ACR/EULAR ou des sociétés savantes référentes pour la pathologie concernée, évaluant le cannabis, les préparations en dérivant, les cannabinoïdes et les molécules ayant une activité agoniste des récepteurs aux cannabinoïdes. Les termes anglais MeSH suivants ont été utilisés sur chaque base de données : « *cannabis [or] cannabinoids [and] connective tissue diseases [or] autoimmune diseases [or] systemic lupus erythematosus [and/or] pain* ». Ont été exclues, la sclérose en plaques (et les pathologies démyélinisantes faisant partie du même spectre), compte-tenu de la physiopathologie spécifique de cette pathologie et du phénomène douloureux principalement lié à la spasticité, le diabète de type 1, les modèles animaux et *in vitro*. Les objectifs primaires étaient l'activité de la maladie, la douleur, et les secondaires, la qualité de vie, la survenue d'événements indésirables sévères. Un flow chart de la stratégie de recherche sur PubMed est présenté dans les annexes (Figure 31. Flow chart schématisant la recherche de revue systématique de la littérature sur le cannabis et ses dérivés et les pathologies autoimmunes dans Pubmed. La recherche sur le site internet « *Clinical Trials* » a identifié 8 essais cliniques sur 97 identifiés, évaluant la sclérodermie systémique (n = 2), la dermatomyosite (n = 2), la polyarthrite rhumatoïde (n = 2), le lupus érythémateux systémique (n = 1) et les hépatites autoimmunes (n = 1). Étaient évalués l'acide ajulemique (n = 4), la cannabidiol (n = 3), le cannabis (n = 1). Seuls les essais cliniques disposant de résultats sur « *Clinical Trials* » ont été analysés.

III.2. Exemples de pathologies auto-immunes

III.2.1. Lupus

III.2.1.1. Physiopathologie du lupus érythémateux systémique

III.2.1.1.1. Généralités

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie systémique auto-immune résultant de multiples anomalies immunitaires d'ordre génétique (341) et épigénétique, telles que la production d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre des protéines nucléaires avec un défaut de clairance des « débris » nucléaires, résultant en une activation excessive de l'immunité innée impliquant notamment les *Toll-like receptors* (TLRs) (342) et l'IFN de type I, la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL 1, IL 6, IL 17) (343) et la présence de lymphocytes B et T autoréactifs (344), (345) (Figure 29, Figure 30). L'IFN de type I, produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes activées notamment via la voie des *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs), est particulièrement impliqué dans la l'immunopathologie du lupus (346).

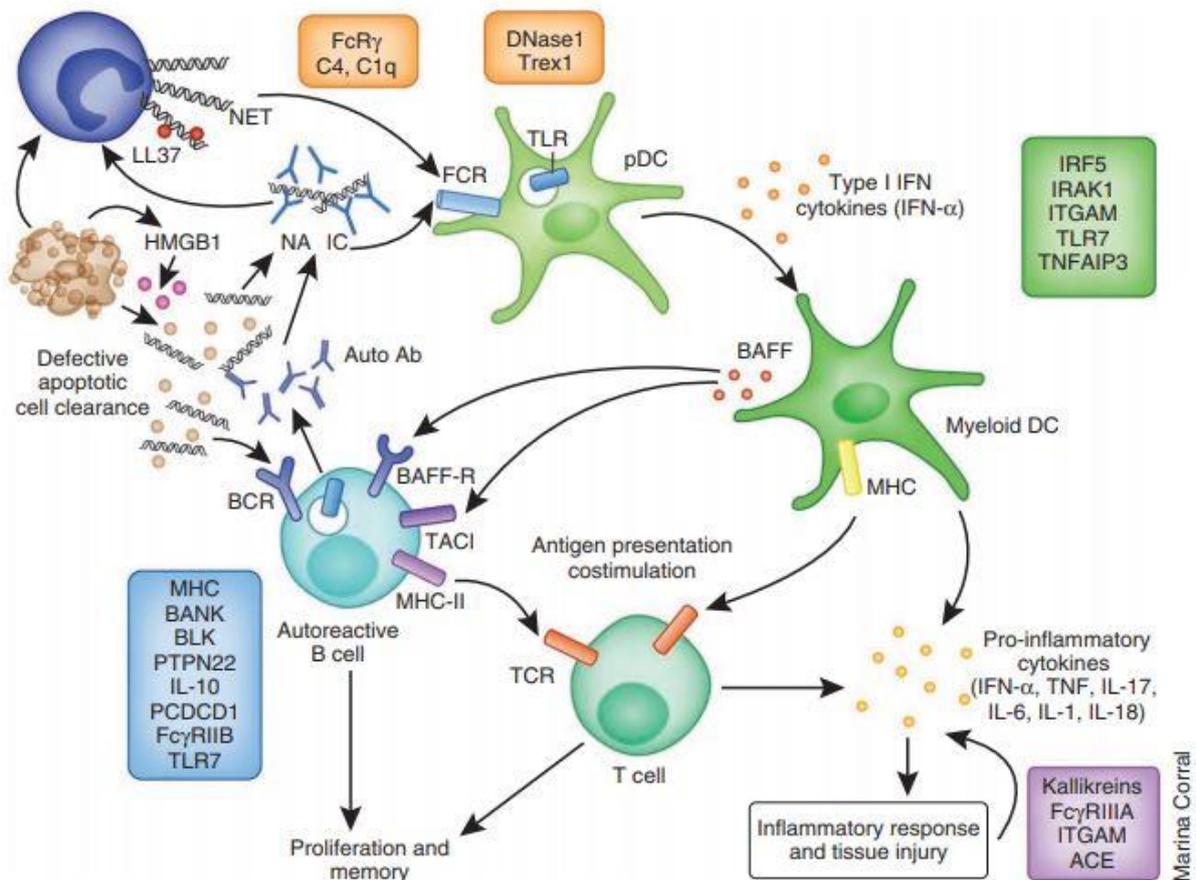


Figure 29. Le rôle des polymorphismes génétiques déterminants dans la pathogénèse du LES.

Certains sont impliqués dans la clairance immunitaire des particules apoptotiques et des complexes immuns comportant des acides nucléiques (en orange) pouvant induire une suractivation des cellules dendritiques présentatrices de l'antigène et des lymphocytes B autoréactifs, conduisant à la production d'IFN de type I et à l'expansion de cellules effectrices autoréactives; D'autres impliqués dans l'immunité innée (en vert), régulent la production et la réponse à l'IFN de type I; Un troisième groupe est impliqué dans la voie de signalisation des cellules immunitaires de la réponse adaptative (en bleu), dont la dysrégulation résulte dans la perte de tolérance et la production d'auto-anticorps, qui à son tour réactive

la réponse innée; un quatrième groupe peut également influencer la sévérité des atteintes d'organes (en violet).

Adapté de Liu et Davidson, Nat Med, 2012.

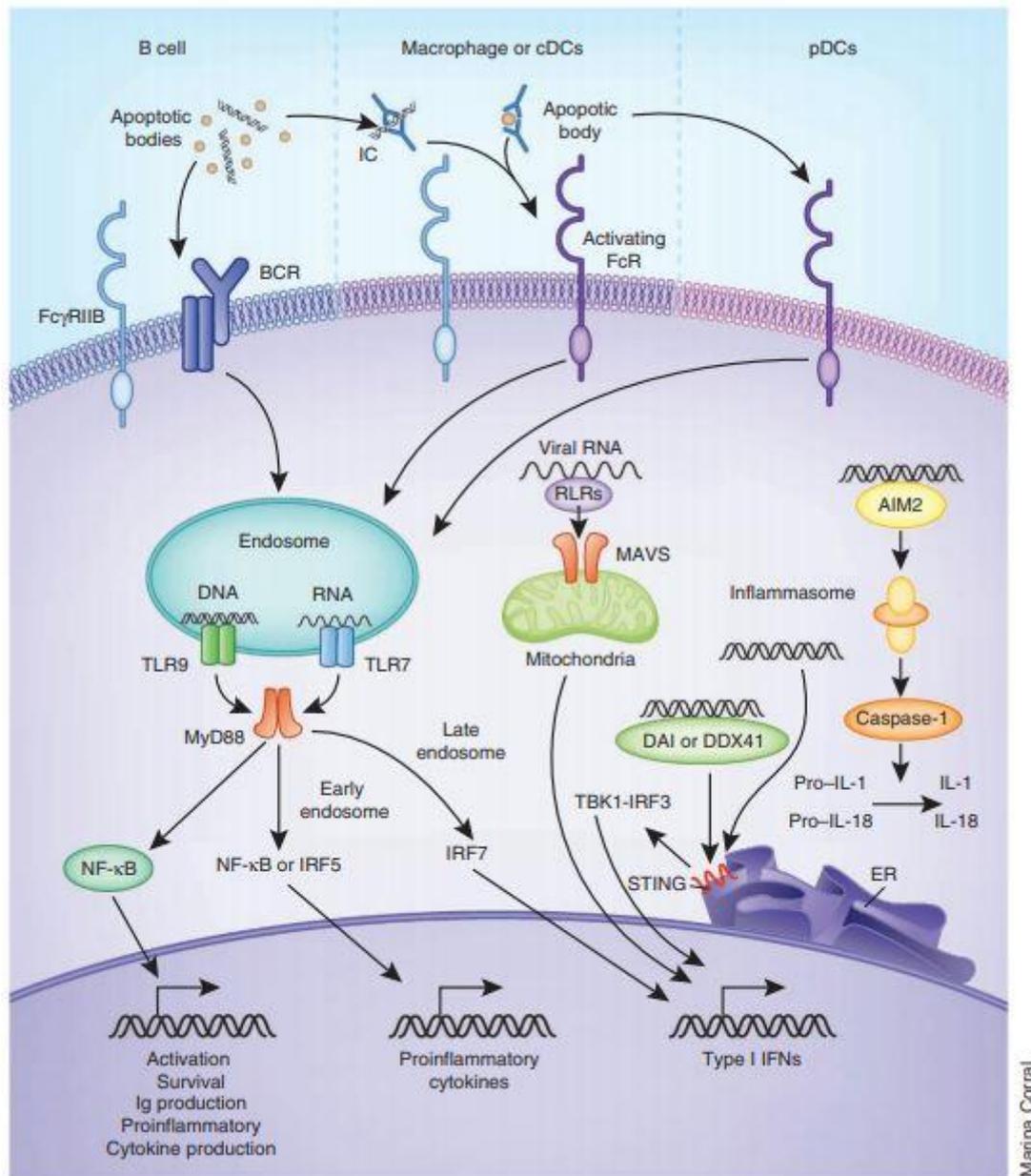


Figure 30. Physiopathologie du lupus érythémateux systémique.

La reconnaissance des acides nucléiques par les cellules de l'immunité innée déclenche la production de cytokines. Les acides nucléiques et les particules apoptotiques peuvent être récupérés par les cellules B via le BCR, et les complexes immuns contenant ces antigènes par les monocytes, les cellules dendritiques myéloïdes et les cellules présentatrices de l'antigène via la reconnaissance médiée par le FcR et une internalisation. Au sein des endosomes, les acides nucléiques (ADN et ARN) interagissent avec le TLR9 et 7 respectivement. La liaison aux TLRs recrute la protéine MyD88, qui active la cascade de signalisation du NF-κB dans les cellules B conduisant à leur activation et survie. Dans les cellules plasmacytoïdes, le recrutement de MyD88 déclenche préférentiellement la voie de signalisation médiée par l'IRF7, qui initie la production de l'IFN de type I, alors que dans d'autres cellules, mène à la production de cytokines inflammatoires. Adapté de Liu et Davidson, Nat Med, 2012.

La douleur chronique est une problématique clinique importante dans le lupus (347). Elle est principalement liée aux symptômes musculo-squelettiques qui sont définis dans la

classification de l'ACR (*American College of Rheumatology*) (348) par la présence de synovite dans deux ou plusieurs articulations (gonflement ou un épanchement) tandis que les critères du SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) (349) considèrent l'arthralgie inflammatoire (sensibilité dans deux ou plusieurs articulations avec une raideur matinale durant au moins 30 minutes). Alors que des niveaux de douleur plus élevés sont observés chez environ un quart des patients dont l'indice d'activité de la maladie est plus élevé et la durée de la maladie plus courte, 50 à 90 % d'entre eux ressentiront des douleurs musculo-squelettiques au cours de la maladie (350) et la prévalence de la douleur chronique est estimée à 65-80 % des patients lupiques (351). Dans la cohorte nationale canadienne prospective « *1000 canadian faces of Lupus* », seulement 11 % reportait aucune douleur sur une EVA (352), un peu moins dans la cohorte allemande LuLa (18 à 22 %) dont le niveau moyen sur une échelle numérique était de 3.1 à 3.4 sur 10 (353). Les autres manifestations douloureuses fréquentes sont les céphalées dont la prévalence est estimée à 12 - 28 % (354), les douleurs abdominales rapportées dans 8-40 % (355). De plus, la fibromyalgie est une condition fréquemment associée au LES avec une prévalence estimée à 32 % dans une étude de cohorte italienne de 50 patients. Une corrélation a été montrée entre les scores du questionnaire d'évaluation de la santé (HAQ), la fatigue et la douleur (347). Tout ceci explique la prévalence plus élevée de la dépression, de la fatigue, de la douleur chez les patients lupiques (356,357) et son impact sur la capacité à travailler comme le rapporte une étude publiée en 2014 dans laquelle 49 % des patients ont déclaré avoir perdu au moins un emploi pendant leur maladie (358) ou que la maladie a affecté leur carrière pour 69,5 % des cas (359). Un autre facteur favorisant la douleur dans les premiers stades de la maladie est l'incapacité à s'adapter et à avoir une attitude de catastrophisme. Dans le cas de la fibromyalgie, il a été démontré que cet état était un meilleur prédicteur de la perception de la douleur que d'autres facteurs plus classiquement évalués tels que l'âge, la durée d'évolution de la maladie ou encore le niveau d'éducation (360). Ces troubles de l'adaptation vis-à-vis de la douleur étaient associés chez les patients atteints d'un LES à des niveaux de douleur plus élevés, à la raideur, la fatigue et une humeur dépressive (361).

III.2.1.1.2. Place du système endocannabinoïde dans le lupus

Navarini et al. ont montré en 2018 sur une cohorte de 22 patientes lupiques versus sujets sains, qu'il existait une perturbation du système endocannabinoïde telles que les concentrations sanguines de 2-arachidonoylglycerol (2-AG) significativement plus élevées (non celles d'AEA) ainsi que l'activité enzymatique de la DAGL au sein des cellules mononuclées du sang périphérique (PBMCs) chez les patientes lupiques. De plus, les taux les plus élevés de 2-AG étaient associés chez ces patientes à une activité plus faible de la maladie (362). Les caractéristiques clinico-biologiques des 2 groupes étaient similaires excepté pour les fractions C3/C4 du complément qui étaient significativement plus diminuées et de masse corporelle dans un indice de masse corporelle plus augmenté dans le groupe lupus. Il a été mis également en évidence une corrélation positive entre les taux plasmatiques de C3 et l'expression du gène codant le CB2 (évaluée par RT-qPCR).

D'autre part, un polymorphisme du gène codant une enzyme de la voie de dégradation des endocannabinoïdes, l'ABHD6 (*α/β hydrolase domain containing 6*) qui catalyse l'hydrolyse notamment du 2-AG, a été identifié chez les patients atteints d'un LES (363). Il a été observé *in vitro* qu'il existait une surexpression de cette enzyme dans les PBMCs des patients atteints d'un lupus sans différence significative sur les concentrations de 2-AG. Cependant, la surexpression de l'ADBHD6 n'est pas corrélée cliniquement avec le SLEDAI mais à

l'expression des principaux marqueurs de la signature interféron de type 1. L'inhibition de cette enzyme induit une diminution de la production de l'IFN de type 1 (364).

III.2.1.2. Mécanismes immunomodulateurs des cannabinoïdes dans le lupus

Un seul essai clinique, randomisé, contrôlé, contre placebo, en double-aveugle, a été élaboré pour évaluer les effets antalgiques de l'acide ajulemique (JBT-101, lenabasum) dans le lupus érythémateux systémique dont les premiers résultats ont été publiés dans « *Clinical Trials* » fin juillet 2022. L'objectif primaire était l'amélioration de l'échelle numérique (EN) de la douleur entre l'inclusion et J85. L'évaluation se faisait selon les groupes parallèles suivants, 5 mg x 2 / jour, 20 mg x 1 / jour ou 20 mg x 2 / jour de lenabasum par voie orale versus placebo. Les critères d'inclusion étaient principalement un diagnostic de lupus répondant aux critères de l'ACR 1982, une moyenne de l'EN sur sept jours du maximum de la douleur quotidienne ≥ 4 sur 10. La moyenne de la durée d'évolution du lupus était de 11.9 ans (SD 9.2). Le critère « arthrite » selon le score SLEDAI (définie par > 2 articulations présentant une douleur et des signes d'inflammation, c'est-à-dire sensibilité, gonflement ou épanchement) était présent chez 94 % des patients et la moyenne du score SELENA-SLEDAI était de 7.4 (SD 2.5). Le recrutement était multicentrique (16 sites aux Etats-Unis), de janvier 2018 à mars 2021 permettant de randomiser 109 patients. Quatre-vingts onze participants ont eu un suivi complet. Pour l'objectif principal, la différence de moyenne estimée pour l'amélioration de l'échelle numérique était de -0.3 (95 % CI $-1.5, 0.9$) soit un effet très modeste, pouvant être considéré comme cliniquement non significatif. Pour les objectifs secondaires, il est à noter notamment que l'absence de changement d'une catégorie de la douleur sur l'EN (0 : absence de douleur, 1-3 : douleur faible, 4-6 : douleur modérée, 7-10 : douleur sévère) était observée chez 60 à 75 % des patients du groupe lenabasum (5 mg x 2 / j, 20 mg 1 à 2 x / jour) versus 80 % pour le groupe placebo à J29 ; 54 à 69 % vs 73 % à J57 ; 50 à 61 % vs 86 % à J85; 46 à 56 % vs 63 % à J113.

Concernant, les risques identifiés sous cannabis médical pour les patients suivis pour un LES, une étude observationnelle prospective sur 5 ans d'une cohorte de 276 patients atteints d'un LES aux Etats-Unis dont 30.4 % étaient utilisateurs de cannabis médical, montrait une augmentation de 39 % d'un tableau clinique neuropsychiatrique du lupus, de 217 % d'une maladie rénale terminale nécessitant une dialyse (mais corrélée à une non compliance aux traitements après analyse multivariée) et de 53 % de la mortalité (365). Les caractéristiques clinico-biologiques (dont la durée d'évolution du lupus, le titre d'anticorps anti ADN, la présence ou non d'un syndrome de Sjögren associé, les scores de la douleur, le score SLEDAI) des groupes utilisateurs de cannabis versus non utilisateurs étaient similaires hormis une utilisation plus fréquente des opiacés pour le groupe cannabis. Les limites de l'étude étaient l'absence de données sur la composition du cannabis médical inhalé pouvant influencer la survenue des manifestations neuropsychiatriques selon les teneurs en THC.

Pour le cannabidiol et sa tolérance rénale, les résultats de l'étude préclinique de Katz-Talmor de 2018 sont à prendre en compte sur le profil de sécurité dans le lupus (366). L'administration sous-cutanée de cannabidiol a été testée dans un modèle murin de glomérulonéphrite lupique rapidement progressive (classe III) montrant une protéinurie plus élevée, la présence de croissants glomérulaires focaux à l'examen anatomopathologique rénal et une tendance à la diminution de la survie dans le groupe cannabidiol. Les titres d'anticorps anti ADN natif étaient similaires. Comme mécanismes pharmacologiques, les auteurs suggèrent trois hypothèses : premièrement, une implication de l'IL-10 car plusieurs données préalables chez l'animal et l'Homme ont montré que les taux d'IL 10 seraient corrélés au niveau de l'activité du lupus, qu'ils seraient plus élevés chez les consommateurs de cannabis ;

les anticorps monoclonaux anti IL-10 diminuent l'activité immunologique du lupus, le cannabidiol augmente le taux d'IL-10 dans un modèle murin de colite (367–370). Les taux d'IL-10 n'ont cependant pas été dosés dans l'étude. Deuxièmement, il a été identifié une mutation Q63R du gène codant l'expression du CB2 dans certaines pathologies autoimmunes telles que la polyarthrite rhumatoïde. Cette mutation semble diminuer la capacité du CBD à inhiber la prolifération des lymphocytes T via ce récepteur (371). La troisième hypothèse que l'on pourrait évoquer est que lors d'une poussée de lupus, le niveau d'expression du gène codant pour les CB2 est diminué, comme ont pu le montrer Navarini et al. avec une corrélation positive entre ce niveau d'expression du gène et la fraction C3 du complément, qui est habituellement abaissée lors de l'activité immunologique de la maladie (362).

III.2.2. Sclérodémie systémique

La sclérodémie systémique est une pathologie auto-immune du tissu conjonctif se manifestant par une sclérose cutanée progressive débutant en dessous des métacarpophalangiennes et pouvant donner de multiples atteintes d'organes (pulmonaire, digestive, cardiaque, articulaire, rénale). Un essai de phase II visait à évaluer l'AJA dans cette pathologie. Il a été administré par voie orale chez 27 patients atteints de sclérodémie cutanée diffuse. L'évolution de 16 semaines de suivi du score *ACR CRISS (Combined Response Index in diffuse cutaneous Systemic Sclerosis)*, score composite incluant le score de Rodnan modifié, la capacité vitale forcée aux épreuves fonctionnelles respiratoires, l'évaluation de la maladie par le médecin et le patient, et l'indice fonctionnel HAQ-DI et correspondant à une probabilité d'amélioration) montrait une amélioration significative sous traitement versus placebo (372). Les résultats préliminaires de l'essai RESOLVE-1, phase III de l'essai précédent, ont été publiés en avril 2022. Il s'agissait d'une étude randomisée en double aveugle, multicentrique internationale (60 sites), ayant inclus 375 patients atteints d'une sclérodémie systémique cutanée stable, randomisés en 3 bras parallèles : lenabasum (5 mg x 2 / jour ou 20 mg x 2 / jour) versus placebo. Le score de Rodnan modifié moyen à l'inclusion était de 22.5 (SD 8.22), l'ACR CRISS n'était pas précisé. Trois cents vingt-huit ont complété le suivi. L'objectif principal était l'évaluation du score ACR CRISS (0.0 à 1.0) dont les valeurs étaient respectivement de 0.83 (IQR 0.07 à 0.99), 0.89 (IQR 0.06 à 1.00) et 0.89 (IQR 0.07 à 1.00) pour les groupes lenabasum 5 mg x 2, 20 mg x 2 et placebo à la fin de l'étude. Le score ACR CRISS étant un score composite, il pourrait expliquer l'absence d'effet thérapeutique global du lenabasum.

III.2.3. Dermatomyosite

La dermatomyosite est une pathologie auto-immune ciblant la peau avec des atteintes à type d'érythème (en pèlerine des épaules, du dos et du thorax, sous forme de papules de Gottron des interphalangiennes) et le muscle avec des déficits musculaires (muscle squelettique et d'organes avec dysphagie, dysphonie, dyspnée, myocardite). Sur le plan biologique, il existe habituellement une rhabdomyolyse et la présence d'anticorps spécifiques.

Robinson et al. ont montré que l'incubation de PBMCs prélevées chez des patients atteints de dermatomyosite avec de l'acide ajulémiq (AJA ou lenabasum), supprimait la sécrétion de TNF α et diminuait celles d'IFN α et β (373). *In vitro*, l'AJA diminue le nombre de LTCD4 et les cytokines impliquées dans la physiopathologie de la dermatomyosite telles que l'IFN- β , l'IFN- γ et l'IL-31 (374).

III.2.4. Rhumatismes inflammatoires

III.2.4.1. Polyarthrite rhumatoïde

Une élégante étude menée par Richardson et al. en 2008 visait à évaluer l'expression des CB1, CB2 et des endocannabinoïdes dans le liquide synovial de gonarthrites de patients atteints d'ostéoarthrite et polyarthrite rhumatoïde (PR) versus chez des sujets sains. Les résultats indiquaient qu'il existe une expression de récepteurs aux cannabinoïdes fonctionnels et les endocannabinoïdes étaient présents uniquement chez les patients atteints de pathologies inflammatoires articulaires (375). Il a été observé dans une cohorte libanaise de 105 patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde, versus 105 patients « contrôle », une fréquence plus élevée d'un variant allélique (CB2-R63) du récepteur de type 2 aux cannabinoïdes. Les porteurs homozygotes de ce variant avaient un surrisque multiplié par 10 de développer une polyarthrite rhumatoïde (OR = 10.8444, 95% CI = 5.0950-23.0818; P < 0.0001) (371). Cette observation a également été constatée dans deux cohortes italiennes pour l'arthrite juvénile idiopathique et de différentes maladies autoimmunes chez des patients séropositifs pour le VHC (376,377), une cohorte égyptienne de purpura thrombopénique immunologique (378), et nord-américaine pour plusieurs pathologies autoimmunes (dont SEP, PR, LES, myasthénie) (379).

Plusieurs cannabinoïdes ont été testés dans des modèles de PR chez la souris et le rat. L'AJA diminue l'inflammation synoviale sur le plan histologique via une inhibition de la cyclo-oxygénase de type 2 (Cox2), diminue l'adhésion leucocytaire (383) et supprime la production des métalloprotéinases (MMPs) produites par les fibroblastes (384), ces enzymes étant impliquées dans la dégradation cartilagineuse et érosion osseuse. Le CBD (385) et un dérivé synthétique l'HU-320 (386) ont montré des effets similaires en diminuant le recrutement lymphocytaire, la production de TNF α et d'IFN γ . D'autres cannabinoïdes synthétiques (CP55,9940, WIN55,212-2) diminuent significativement les taux d'IL-6, IL-8 via un mécanisme non CB1/CB2 médié, dans des cultures de synoviocytes proches de fibroblastes de PR (387). Le WIN55,212-2 et le HU-308 réduisent également l'expression des gènes et protéines codant les MMP-3 et -13. L'inhibition de la FAAH, enzyme métabolisant l'AEA, diminue l'oedème inflammatoire et la production d'IL-1 et TNF- α dans un modèle murin de douleur inflammatoire (388). Un effet antalgique similaire ainsi qu'une prévention partielle des lésions articulaires ont été observés pour un modèle murin d'arthrite induite par le collagène, supplémentée avant le début de la pathologie, en phosphatidylcholine, un précurseur de l'AEA (389). L'AEA induit l'adhésion des fibroblastes synoviaux à la fibronectine via le CB1, prévenant la migration et l'invasion du cartilage, étapes préalables à la destruction articulaire (390).

Le groupe de recherche sur les cannabinoïdes rapporte dans la publication de Rodriguez-Mesa et al. de 2021 (391) que les extraits de *Cannabis* avec un ratio de 2 pour 1 de CBD / THC et ceux ayant une teneur élevée en terpènes avaient un meilleur effet anti-prolifératif sur les cellules mononuclées périphériques issus de patients atteints de PR que les autres dosages (résultats non publiés, article en préparation).

Le SATIVEX® a été testé dans un essai multicentrique, en double aveugle, chez 31 patients atteints de PR active non contrôlée par AINS/corticoïdes ou DMARDs (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) versus placebo (n= 27) pendant 5 semaines. Ces traitements devaient être « stabilisés » depuis 1 et 3 mois respectivement. Il était administré par voie perlinguale (1-6 pulvérisations) chaque soir (392). L'objectif principal était l'évaluation de l'échelle numérique (EN) de la douleur lors des mouvements chaque matin en comparaison à celle de base calculée sur une moyenne de 4 jours et les secondaires, l'EN au repos, un

questionnaire McGill de la douleur (SF-MPQ), l'activité de la polyarthrite (DAS28), la qualité du sommeil et la raideur matinale. Une amélioration statistiquement significative était observée pour la douleur, la qualité du sommeil, le DAS28 et le SF-MPQ. Les principaux effets indésirables étaient pour le groupe traitement des sensations vertigineuses (26 %), d'étourdissement (10 %), bouche sèche (13 %) et nausées (6 %).

Un essai randomisé, en double aveugle, multicentrique au Danemark, mené par Hendricks et al., débuté en 2018 (393), visait à évaluer l'efficacité (diminution d'au moins 20 mm sur l'échelle visuelle analogique) du cannabidiol (de 10 mg / jour puis 10 mg x 2 / jour voir x 3 / jour) versus placebo sur 12 semaines, puis celle du tétrahydrocannabinol sur 12 semaines pour les non répondeurs au CBD, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante. Malheureusement, aucun résultat n'a été publié pour cet essai⁴, enregistré sous le numéro EudraCT 2017-004226-15.

III.2.4.2. Arthrite juvénile idiopathique

Une étude américaine récente de 2021 (394) basée sur des auto-questionnaires envoyés à des parents d'enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique, visait à évaluer l'utilisation du cannabidiol. Cent trente-six participants ont répondu. L'utilisation était peu fréquente (7 % soit 10 patients), envisagée par les parents pour 58 % d'entre eux et 34.5 % ne voyaient pas d'intérêt pour leur enfant. Les principales sources d'information sur l'utilisation du cannabidiol thérapeutique étaient la télévision (66 %), par un ami/une connaissance (34 %), par un blog/une association sur l'arthrite juvénile idiopathique (35 %) et seulement 17 % un journal scientifique et 2 % par leur rhumatologue, correspondant aux résultats de 2 autres larges études (395,396). Soixante-quinze % des parents pensaient que le cannabidiol pourrait soulager les douleurs articulaires de leurs enfants, 15 % qu'il pourrait induire des effets secondaires mais cependant 63 % n'en n'ont jamais discuté et 61 % ne prévoyaient pas de discuter de son utilisation avec leurs rhumatologues : 35 % par peur de ce qu'ils en penseraient, 29 % du fait qu'ils ne seraient pas pris au sérieux, 18 % pensant que le rhumatologue n'aurait pas de connaissance sur ce traitement. Pour ceux utilisant le cannabidiol, 50 % était par voie orale et 50 % sous forme topique ; 60 % sur un mode en fonction des besoins. Les doses journalières précises n'étaient pas connues. Cinquante % des parents rapportaient une amélioration sur le bien-être de leur enfant, 30 % sans changement et 20 % une diminution. Les limites de l'étude sont le biais de sélection des participants dont la population ne reflète pas globalement celle de l'arthrite juvénile idiopathique et incluait uniquement des personnes intéressées par le questionnaire.

III.2.4.3. Autres

Une essai clinique randomisé publié en 2022 (397) évaluait le CBD (20-30 mg / jour pendant 12 semaines) dans l'ostéoarthrite des mains et le rhumatisme psoriasique. Les résultats ne montraient pas de différence significative entre les groupes CBD et placebo sur le critère de jugement principal (changement de l'EVA douleur au cours des 24 dernières heures après 12 semaines de traitement).

III.2.5. Maladies inflammatoires chroniques du tube digestif

Dans les modèles murins, il a été observé une suractivité du système endocannabinoïde dans les états inflammatoires du tube digestif. Une seule étude de faible effectif (n = 13) a montré une amélioration du score de qualité de vie HRQoL chez des patients

⁴ consulté pour la dernière fois le 17/08/2022 sur le site <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

atteints d'une maladie inflammatoire chronique du tube digestif (MICI) (n = 11 Crohn, n = 2 colites ulcéreuses) consommant du cannabis inhalé sur une période de 3 mois (399).

III.2.6. Autres pathologies autoimmunes

III.2.6.1. Hépatites auto-immunes

Des modèles murins d'hépatite auto-immune induite ont montré que l'administration d'AEA diminuait la sévérité de l'hépatite et que les souris knockout pour le gène de la FAAH développaient moins favorablement l'hépatite (398). Une étude observationnelle publiée par Mathur et al. en 2020 visait à évaluer les effets de la consommation de cannabidiol chez des patients suivis pour une hépatite auto-immune sur la base d'un auto-questionnaire (400). Trois-cents soixante-et-onze patients ont répondu dont 55 (15 %) étaient identifiés comme des usagers habituels de CBD. Quarante-deux % rapportaient une amélioration de la douleur, 87 % du sommeil, 61 % de la fatigue.

III.2.6.2. Myasthénie auto-immune

Une étude pilote visant à évaluer une forme micronisée de palmitoylethanolamide (PEA) 600 mg administré deux fois par jour pendant 1 semaine pour la myasthénie, a montré une amélioration significative du score clinique de myasthénie et des paramètres électrophysiologiques de l'électroneuromyogramme. Aucun effet n'a été observé sur le titre d'anticorps antiAChR (401).

III.2.6.3. Néphropathies autoimmunes

Il a été constaté que le niveau d'expression intrarénal des CB1 était augmenté dans des pathologies rénales telles que la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA, la néphrite interstitielle aiguë. Le blocage pharmacologique ou génétique de la voie de signalisation des CB1 réduisait la fibrose rénale dans un modèle murin de fibrose rénale induite par l'obstruction urétérale unilatérale (402).

III.3. Etude CANNALIM 2022

III.3.1. Pertinence de l'étude

L'effet antalgique des cannabinoïdes a été largement étudié dans des essais randomisés ou dans des méta-analyses mais avec des critères d'évaluation hétérogène excepté pour des pathologies bien définies comme la sclérose en plaques ou les douleurs en lien avec le cancer. Considérant la prévalence de la douleur chronique et les ressources thérapeutiques existantes, il apparaît que l'utilisation des cannabinoïdes semble être intéressante dans ce type de situations cliniques mais le manque de données robustes n'incite pas leur prescription. Pour exemple, une enquête de pratique auprès de 128 rhumatologues canadiens (mail envoyé auprès des 510 membres du collège canadien de rhumatologie, taux de réponse 25 %) a été réalisée en 2014, via un questionnaire en ligne pour étudier leur connaissances vis-à-vis du cannabis médical. Les rhumatologues sont particulièrement concernés étant donné que les arthrites « sévères » font partie de plus de 50 % des autorisations de son utilisation au Canada (403). Les résultats indiquaient que plus de ¾ des répondants se disaient « non confiants » à propos de leur connaissance sur le cannabis médical, dont 90 % pour sa prescription, 45 % jugeaient l'absence d'intérêt thérapeutique, 25 % considéraient un intérêt pour les extraits et les molécules cannabinoïdes et 25 % uniquement pour les cannabinoïdes. Soixante-dix % n'avaient jamais recommandé son

utilisation. Une étude de 2019 d'Ishida et al. à San Francisco a analysé les principales sources d'information (et leur qualité) auxquelles font appel les utilisateurs de cannabis médical. Elle intégrait 9003 répondants. Le taux de réponse était de 55 %. Elle identifiait les réseaux sociaux, Internet, l'industrie du cannabis et l'entourage amical comme principales sources de mésinformation (395), suggérant la place utile qu'occuperaient les autorités et les professionnels de santé.

A notre connaissance, une seule étude a utilisé la méthode du score de propension pour étudier les caractéristiques cliniques et démographiques de patients traités par cannabinoïdes. Le score de propension a été basé sur le recueil des données du système de santé national danois de patients ayant eu une prescription de cannabinoïdes.

III.3.2. Design de l'étude

III.3.2.1.1. Etude de type non RIPH

L'étude CANNALIM 2022 est une étude observationnelle rétrospective visant à identifier les caractéristiques démographiques et cliniques de patients traités par cannabinoïdes (CB) et d'évaluer l'effet antalgique de ce traitement par l'intermédiaire d'un score de propension. La population d'étude comprend des patients adultes âgés de 18 à 70 ans, suivis dans un centre de la douleur situé en Limousin (incluant les villes de Limoges, Brive la Gaillarde, Guéret), pour une pathologie associée à une symptomatologie douloureuse chronique, traités par un cannabinoïde. Les cannabinoïdes étudiés sont soit des préparations contenant des teneurs connues en tétrahydrocannabinol (THC) et/ou cannabidiol (CBD) comme prévue à la phase d'expérimentation nationale des médicaments à base de cannabis débutée en mars 2021, soit des molécules disposant d'une AMM. Les patients exclus sont ceux ayant consommé du cannabis et/ou de ses dérivés dans les 15 jours précédant l'entrée dans l'étude et pendant la période de l'étude, ceux ayant subi une chirurgie et/ou une anesthésie générale dans la période de l'étude, ceux avec une insuffisance rénale aiguë de stade AKI \geq I ou une insuffisance rénale chronique avec un DFG $<$ 60 ml/min. Un score de propension a été établi pour l'administration des cannabinoïdes à partir des caractéristiques cliniques et démographiques à l'instauration du traitement par CB. L'objectif principal est d'étudier l'effet antalgique des cannabinoïdes par un critère composite comprenant les variations des échelles de la douleur à J0, J15, M3, M6 par rapport à la baseline et la réduction de la consommation d'antalgiques associés. Le formulaire de recueil de données utilisé est présenté en annexe (page 188).

III.3.2.1.2. Choix des données traitées

Les données suivantes ont été recueillies telles que :

- Les données démographiques : âge et date de naissance, sexe.
- La pathologie principale motivant l'introduction du traitement par cannabinoïdes.
- Les comorbidités notamment auto-immunes associées.
- Le type de cannabinoïde utilisé, la durée.
- Les scores des échelles numériques de la douleur et les données des autoquestionnaires « douleur » via un *Audio Computer-Assisted Self-Interviewing (ACASI)*
- Le questionnaire d'évaluation de la qualité de vie EuroQol (404).

- L'utilisation concomitante ou non d'autres antalgiques.
- Les effets indésirables survenus durant le suivi.

III.3.3. Dispositions réglementaires

III.3.3.1. Méthodologie

La méthodologie de l'étude répond à celle de la méthodologie de référence MR-004 publiée au Journal Officiel de la République Française en juillet 2018 relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, des études et évaluations dans le domaine de la santé (consultable sur le site legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037187498).

III.3.3.2. Accord réglementaire

Le recueil de données se basant sur les données de la base nationale RENACAN de la phase d'expérimentation nationale du cannabis à usage thérapeutique, une demande a été adressée à l'ANSM. S'agissant d'un projet test de mise en place d'un circuit du médicament à base de cannabis, l'ANSM n'a pas autorisé le recueil de données pour évaluer l'efficacité antalgique. Ce projet a donc été interrompu.

III.4. Rédaction d'un protocole d'essai clinique thérapeutique : protocole CALIMPAS.

Le protocole d'essai clinique rédigé est présenté sous une version non finalisée.

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance des extraits de cannabis standardisés dans la douleur chronique secondaire au lupus érythémateux systémique : essai randomisé en double-insu contre placebo

Assessment of standardized Cannabis extracts in systemic Lupus erythematosus patients for Immune, PAin reliever effects and Safety : a pilot, randomized, double-blind and controlled-placebo clinical trial

CALIMPAS

Code promoteur

PROTOCOLE DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE
(CATEGORIE 1 / CATEGORIE 2 A RISQUES ET CONTRAINTES MINIMES)

Version n°X.X du date

Numéro ID-RCB/EudraCT :

Cette recherche interventionnelle a obtenu le financement de...

Investigateur principal Pr LY Kim-Heang Hôpital Dupuytren 2 - Service de Médecine Interne 16 rue du Professeur Bernard Descottes 87042 Limoges Cedex	Promoteur CHU de LIMOGES 2 avenue Martin Luther King 87042 Limoges Cedex
Porteur de projet Lopez Jean-Guillaume Interne en médecine 16 rue du Professeur Bernard Descottes 87042 Limoges Cedex	Centre de Méthodologie et de Gestion des données Dr Julien MAGNE / Pr Pierre-Marie PREUX CHU de Limoges 2 Av Martin Luther King 87025 Limoges Cedex
Référent pharmacie Dr MARIE-DARAGON Armelle Pharmacie Centrale 2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges Cedex	Unité de vigilance des Essais Cliniques Dr Crépin Sabrina CHU Limoges 2 Av Martin Luther King

Ce protocole a été conçu et rédigé à partir de la version 3.0 du 01/02/2017 du protocole-type du GIRCI SOHO

HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

VERSION	DATE	RAISON DE LA MISE A JOUR

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

« Évaluation de l'efficacité et de la tolérance des extraits de cannabis standardisés dans la douleur chronique secondaire au lupus érythémateux systémique: essai randomisé en double-insu contre placebo »

Assessment of standardized CAnnabis extracts in systemic Lupus erythematosus patients for Immune, PAin reliever effects and Safety : a pilot, randomized, double-blind and controlled-placebo clinical trial

[CALIMPAS]

Code promoteur :

Promoteur

Jean-François LEFEBVRE

CHU de LIMOGES

Direction de la Recherche et de l'Innovation

2 Avenue Martin Luther King

87042 Limoges Cedex

Tél : 05 55 05 86 16

Fax : 05 55 05 66 96

drc@chu-limoges.fr

à Limoges, le |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Titre et nom du représentant du promoteur

Signature

Investigateur principal

Pr LY Kim-Heang

Hôpital Dupuytren 2

Service de Médecine Interne A

16 rue du Professeur Bernard Descottes

87042 Limoges Cedex

à Limoges, le |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Titre et nom de l'investigateur

Signature

PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

Investigateur principal

Pr LY Kim-Heang
Service de Médecine Interne
Hôpital Dupuytren 2
16 rue du Professeur Bernard Descottes
87042 Limoges Cedex

Porteur de projet

LOPEZ Jean-Guillaume
Interne en médecine
16 rue du Professeur Bernard Descottes
87042 Limoges Cedex

Référent pharmacie

Dr MARIE-DARAGON Armelle
Pharmacie Centrale
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Attaché de Recherche Clinique & Statisticien

DUMONTEIL Stéphanie
Service de Médecine Interne
Hôpital Dupuytren 2
16 rue du Professeur Bernard Descottes
87042 Limoges Cedex

Promoteur

Jean-François LEFEVBRE
CHU de LIMOGES
Direction de la Recherche et de l'Innovation
2 Avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex
Tél. : 05 55 05 86 16
Fax : 05 55 05 66 96
drc@chu-limoges.fr

Gestion des données

CEBIMER
Hôpital Dupuytren 1
2 avenue Martin Luther King
87025 Limoges Cedex
cebimer@unilim.fr

Unité de vigilance des Essais Cliniques

Dr Crépin Sabrina
CHU Limoges
2 Av Martin Luther King

1. SOMMAIRE

1. SOMMAIRE	88
2. RESUME DE LA RECHERCHE	92
1. <i>Objectif principal</i>	95
2. <i>Objectifs secondaires</i>	95
1. <i>Critère de jugement principal</i>	95
2. <i>Critères de jugement secondaires</i>	95
3. JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE	102
1. <i>Etat actuel des connaissances</i>	102
2. <i>Les traitements de référence et à l'étude</i>	102
4. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS	104
5. JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES	104
1. <i>Rapport bénéfice / risque</i>	104
2. <i>Retombées attendues</i>	104
6. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	105
3. <i>Objectif principal</i>	105
4. <i>Objectifs secondaires</i>	105
7. CRITERES DE JUGEMENT	105
5. <i>Critère de jugement principal</i>	105
6. <i>Critères de jugement secondaires</i>	105
8. CONCEPTION DE LA RECHERCHE	105
1. <i>Schéma de la recherche</i>	105
2. <i>Méthodes pour la randomisation</i>	106
9. CRITERES D'ELIGIBILITE	106
1. <i>Critères d'inclusion</i>	106
2. <i>Critères de non inclusion</i>	106
3. <i>Faisabilité et modalités de recrutement</i>	107
10. PROCEDURES DE LA RECHERCHE	107
1. <i>Scores et échelles</i>	107
11. TRAITEMENTS DE LA RECHERCHE	107
1. <i>Traitement expérimental</i>	107
2. <i>Traitement de comparaison, Bras D : zero THC, zero CBD</i>	110
12. CIRCUIT DES PRODUITS	111
1. <i>Libération et distribution des produits</i>	111
2. <i>Fourniture des produits</i>	111
3. <i>Conditionnement des produits</i>	111
4. <i>Etiquetage des produits</i>	111
5. <i>Expédition et gestion des produits</i>	111
6. <i>Dispensation des produits</i>	111
7. <i>Stockage</i>	111
8. <i>Retour et destruction des produits non utilisés</i>	111

13.	INSU	111
1.	<i>Organisation de l'insu</i>	111
2.	<i>Levée de l'insu</i>	112
14.	REDUCTIONS ET AJUSTEMENT DE DOSE	112
1.	Réductions/ajustements de doses pour les toxicités hématologiques	113
2.	Réductions/ajustements de doses pour les toxicités NON hématologiques	113
15.	TRAITEMENTS ASSOCIES AUTORISES	117
16.	TRAITEMENTS INTERDITS	117
17.	DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	118
1.	<i>Calendrier de la recherche</i>	118
2.	<i>Tableau récapitulatif du suivi participant</i>	118
3.	<i>Visite de pré-inclusion (J-30 à J1)</i>	119
4.	<i>Visite d'inclusion J1</i>	120
5.	<i>Visites de suivi</i>	120
6.	<i>Visite de fin de la recherche</i>	121
18.	ABANDON ET RETRAIT DE CONSENTEMENT	121
19.	REGLES D'ARRET DE LA RECHERCHE	121
20.	CONTRAINTES LIEES A LA RECHERCHE ET INDEMNISATION EVENTUELLE DES PARTICIPANTS	122
21.	COLLECTION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES	123
1.	<i>Analyses sanguines standards</i>	123
2.	<i>Analyses pharmacologiques e, t immunologiques</i>	123
22.	GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES ET DES FAITS NOUVEAUX	125
1.	<i>Définitions</i>	125
2.	<i>Description des événements indésirables graves attendus</i>	126
23.	CONDUITE A TENIR PAR L'INVESTIGATEUR EN CAS D'EVENEMENT INDESIRABLE, DE FAIT NOUVEAU OU DE GROSSESSE	126
1.	<i>Recueil des évènements indésirables (Evl)</i>	126
2.	<i>Notification des évènements indésirables graves (EvlG), des événements indésirables d'intérêt et des faits nouveaux</i>	126
3.	<i>Notification des grossesses</i>	128
4.	<i>Tableau récapitulatif du circuit de notification par type d'évènement</i>	128
5.	<i>Déclaration par le promoteur des effets indésirables graves inattendus, des faits nouveaux et autres évènements</i>	128
24.	CALCUL DE LA TAILLE D'ETUDE	129
25.	STATISTIQUES EMPLOYEES	130
26.	ANALYSE DE LA SECURITE	130
27.	DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE	130
1.	<i>Accès aux données</i>	130
2.	<i>Données source</i>	131
28.	CONFIDENTIALITE DES DONNEES	131
29.	CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE	131
1.	<i>Consignes pour le recueil des données</i>	131

2.	<i>Contrôle Qualité</i>	131
30.	GESTION DES DONNEES	132
31.	AUDIT ET INSPECTION	134
32.	CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	134
33.	CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIFS A LA RECHERCHE	135
34.	RAPPORT FINAL	136
35.	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	136
1.	<i>Communications scientifiques</i>	136
2.	<i>Communication des résultats aux participants</i>	136
36.	CESSION DES DONNEES	136
ANNEXES		141

LISTE DES ABREVIATIONS

AE	adverse events
ACR	American College of Rheumatology
AMM	autorisation de mise sur le marché
ANSM	agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CBRS	centre de biologie et de recherche en santé
BLys	B lymphocytes stimulator
CB	cannabinoïdes
CBD	cannabidiol
CBG	cannabigérol
CRA	clinical research assistant
DFG	débit de filtration glomérulaire
ESC	extraits standardisés de cannabis ou préparations à teneurs fixes en cannabinoïdes
DSMB	data safety monitoring board
DSUR	development safety update report
e-CRF	electronic case report form
EVA	échelle visuelle analogique
LES	lupus érythémateux systémique
LEQoL	lupus erythematosus quality of life questionnaire
IFN	interferon
IL	interleukine
SLEDAI	systemic lupus erythematosus disease activity index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria
SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction
THC	tétrahydrocannabinol
TNF	tumor necrosis factor
VAS	visual analog scale

2. RÉSUMÉ DE LA RECHERCHE

PROMOTEUR	<i>Nom du promoteur</i>
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR/PRINCIPAL	<i>Nom et coordonnées de l'investigateur coordonnateur/principal</i>
TITRE	<p style="text-align: center;">CALIMPAS</p> <p>« Évaluation de l'efficacité et de la tolérance des extraits de cannabis standardisés dans la douleur chronique secondaire au lupus érythémateux systémique : essai randomisé en double-insu contre placebo »</p>
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie du tissu conjonctif (ou connective) qui touche généralement les jeunes femmes. Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence et la prévalence sont estimées respectivement entre 0,3 et 31,5 pour 100 000 par an et entre 3,2 et 517,5 pour 100 000 par an (1). Le tableau clinique est très polymorphe et peut inclure des manifestations dermatologiques (éruption malaire, urticaire, ulcérations buccales), rhumatologiques (arthralgie, arthrite), rénales (glomérulonéphrite), neurologiques (accident ischémique transitoire), psychiatriques (troubles du comportement, syndrome dépressif), pleurales et/ou péricardiques (épanchements). La signature biologique habituelle est une hypocomplémentémie, des facteurs anti-nucléaires, des anticorps anti-ADN double brin et/ou des anticorps anti-nucléosomes. Le LES évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission dont la durée et la qualité sont très variables. Le traitement repose sur l'utilisation d'hydroxychloroquine, de corticostéroïdes (locaux ou systémiques) et d'immunosuppresseurs.</p> <p><u>Lupus érythémateux systémique et douleur chronique</u></p> <p>La prévalence de la douleur chronique est estimée à 65-80 % des patients lupiques (2). Dans la cohorte nationale canadienne prospective « <i>1000 canadian faces of Lupus</i> », seulement 11 % reportait aucune douleur sur une EVA (3), un peu moins dans la cohorte allemande LuLa (18 à 22 %) dont le niveau moyen sur une échelle numérique était de 3.1 à 3.4 sur 10 (4). La douleur chronique est principalement liée aux symptômes musculo-squelettiques avec 50 à 90 % des patients lupiques qui ressentiront des douleurs musculo-squelettiques au cours de la maladie (5). D'autres manifestations douloureuses existent telles que des céphalées dont la prévalence est estimée à 12 - 28 % (6), des douleurs abdominales dans 8-40 % (7) ou l'association avec la fibromyalgie (prévalence estimée à 32 %). Une corrélation a été ainsi établie entre l'état de santé globale, la fatigue et la douleur (3). Tout ceci explique la prévalence plus élevée de la dépression, de la fatigue, de la douleur chez les patients lupiques (8,9) et son impact sur la capacité à travailler (49 % de perte d'emploi (10), 69,5</p>

% d'impact global sur la carrière professionnel (11)). Un autre facteur favorisant la douleur dans les premiers stades de la maladie sont les troubles de l'adaptation vis-à-vis de la douleur, et sont associés à des niveaux de douleur plus élevés, à la raideur, la fatigue et une humeur dépressive (12).

Ces manifestations ne sont pas une indication pour augmenter le traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur et les ressources thérapeutiques pour améliorer ces symptômes restent limitées.

Traitement de référence de la douleur dans le lupus érythémateux systémique

Les manifestations douloureuses chroniques notamment articulaires ne sont pas une indication (en l'absence d'arthrite) à augmenter le traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur et les ressources thérapeutiques pour améliorer ces symptômes restent limitées. Le traitement actuel repose sur l'hydroxychloroquine en traitement de fond, qui nécessite un suivi ophtalmologique au long cours du fait du risque de maculopathie et les antalgiques de palier I et II. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont déconseillés. Des cures courtes de corticoïde à faible dose (< 0.25 mg/kg) peuvent être ponctuellement utilisées. Cependant, la prise de corticoïdes et plus rarement d'hydroxychloroquine peut être responsable de myalgies.

Traitement à l'étude : les cannabinoïdes comme traitement de la douleur chronique du lupus

La pharmacodynamie des cannabinoïdes (CB) sur la douleur et les voies de signalisation immunologique est encore mal comprise. Il existe environ une centaine de composés cannabinoïdes provenant de la plante *Cannabis sativa* et plusieurs d'entre eux pourraient interagir avec une activité pharmacologique synergique ou antagoniste. A l'heure actuelle, 4 cannabinoïdes sont commercialisés dans le Monde dont le dronabinol, le nabiximols, le cannabidiol et la nabilone pour différentes indications telles que le traitement des douleurs neuropathiques non soulagées par les thérapeutiques usuelles, des nausées et vomissements dans le cadre de chimiothérapie anticancéreuse, de l'anorexie chez les patients séropositifs pour le VIH ou en cours de traitement par chimiothérapie, le traitement des symptômes liés à une spasticité de la sclérose en plaques, le traitement adjuvant antiépileptique de certaines pathologies (Lennox-Gastaut, Dravet, sclérose tubéreuse de Bourneville), le traitement des symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson.

Concernant la douleur chronique, un rapport de l'Académie des sciences des États-Unis publié en 2017, étudiant les effets du cannabis et des cannabinoïdes sur la santé (22), a reconnu qu'il existait des preuves de l'efficacité du cannabis dans le traitement des douleurs chroniques. Cependant, leur efficacité n'a pas été validée par des essais cliniques solides jusqu'à présent. En 2022,

dans le cadre de la douleur chronique, 7 méta-analyses portant sur des essais cliniques randomisés ont été publiées (13–17,23,24), intégrant au total 85 études, dont 41 différentes si l'on considère les redondances d'inclusion. Les données suggèrent un effet antalgique pour certaines pathologies ou conditions spécifiques telles que les symptômes en lien avec la spasticité de la sclérose en plaques (SEP) et la douleur neuropathique. En dehors de ces deux conditions, l'hétérogénéité des études dans la douleur chronique (type d'extraits de cannabis ou cannabinoïde testé, durée de l'étude, pathologie étudiée, type de douleur) ne permet pas d'apporter des données robustes et fiables sur l'effet antalgique global des cannabinoïdes.

Concernant les maladies auto-immunes, 9 essais cliniques randomisés ont été réalisés ou sont en cours de réalisation à ce jour. Ils concernaient la sclérodermie systémique (n = 2), la dermatomyosite (n = 2), la polyarthrite rhumatoïde (n = 2), le lupus érythémateux systémique (n = 1), les hépatites autoimmunes (n = 1), l'ostéoarthrite des mains/psoriasis (n = 1), et les molécules évaluées étaient l'acide ajulemique (n = 4), la cannabidiol (n = 4), le cannabis (n = 1). L'étude concernant le lupus (n = 109), dont les premiers résultats ont été publiés en juillet 2022⁵, testait l'acide ajulemique (ou lenabasum) avec comme critère de jugement principal l'amélioration de l'échelle numérique de la douleur entre la baseline et le 85^{ème} jour. L'effet observé était positif mais très modeste, considéré comme non cliniquement significatif. Pour les autres essais, les résultats étaient mitigés : pas d'amélioration du critère de jugement principal (ACR CRISS) pour l'acide ajulemique dans la sclérodermie systémique ; une amélioration sous nabiximols de la douleur, de la qualité du sommeil et du score d'activité de la maladie (DAS28) dans la polyarthrite rhumatoïde (25).

De plus, il existe un système endocannabinoïde, dont la molécule principale, l'arachidonoyléthanolamide ou anandamide (AEA), produite et libérée par les cellules immunitaires activées (12), a une structure chimique très proche d'une molécule endogène impliquée dans la signalisation chimique de l'inflammation, la N-arachidonoylglycine (NAGly). En 2005, Klein a passé en revue la littérature sur les effets anti-inflammatoires des cannabinoïdes(13). La plupart des cannabinoïdes régulent la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL 1, IL 6) ou non (IL-10) soit en diminuant leur niveau, soit en l'augmentant, selon le type de cellules immunitaires visées et le stimulus initial. Navarini et al. ont montré en 2018 sur une cohorte de 22 patientes lupiques versus sujets sains, qu'il existait une perturbation du système endocannabinoïde telles que les concentrations sanguines de 2-arachidonoylglycerol (2-AG) étaient significativement plus élevées (non celles d'AEA) ainsi que l'activité enzymatique de la diacylglycérol lipase (DAGL) (enzyme synthétisant le 2-AG) au sein des cellules mononuclées du sang périphérique (PBMCs) chez les

⁵ https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03093402?V_34&embedded=true

	<p>patientes lupiques. De plus, les taux les plus élevés de 2-AG étaient associés chez ces patientes à une activité plus faible de la maladie (26). Il a été effectivement observé un polymorphisme du gène codant une enzyme de la voie de dégradation des endocannabinoïdes, l'ABHD6 (<i>α/β hydrolase domain containing 6</i>) qui catalyse l'hydrolyse notamment du 2-AG, chez les patients atteints d'un LES (27).</p> <p>La complexité des effets pharmacologiques attendus des cannabinoïdes suggère qu'une ou plusieurs molécules pourraient être isolées à partir des extraits.</p>
<p>OBJECTIFS</p>	<p>1. <u>OBJECTIF PRINCIPAL</u></p> <p>a) Comparer l'efficacité de différents extraits de cannabis standardisés par rapport à un placebo sur la douleur chronique chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique entre M0 et M2.</p> <p>1. <u>OBJECTIFS SECONDAIRES</u></p> <p>b) Évaluer la différence de la douleur pour chaque groupe de traitement entre M0 et M2,</p> <p>c) Comparer l'efficacité de différents extraits de cannabis standardisés par rapport à un placebo sur la qualité de vie entre M0 et M2,</p> <p>d) Évaluer la différence de la qualité de vie pour chaque bras entre M0 et M2,</p> <p>e) Évaluer la différence de consommation d'antalgiques et de corticostéroïdes pour chaque bras entre M0 et M2,</p> <p>f) Évaluer la différence du score SLEDAI pour chaque bras entre M0 et M2,</p> <p>g) Évaluer la différence des concentrations sériques de certaines cytokines (...) pour chaque bras entre M0 et M2,</p> <p>h) Évaluer la sécurité des ESC tout au long de l'étude.</p>
<p>CRITERES DE JUGEMENT</p>	<p>1. <u>CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL</u></p> <p>a) Échelle visuelle analogique de la douleur entre M0 et M2. L'EVA de la douleur a été sélectionnée comme critère de jugement principal car elle a démontré chez les patients souffrant de douleurs articulaires chroniques inflammatoires ou dégénératives, une sensibilité aux changements de la douleur évaluée toutes les heures pendant un maximum de 4 heures et toutes les semaines pendant un maximum de 4 semaines après un traitement analgésique (37) .</p> <p>2. <u>CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES</u></p> <p>b) Échelle visuelle analogique de la douleur à M0 et M2,</p> <p>c) Échelles EQ-5D, SF-36 et LEQoL à M0 et M2,</p>

	<p>d) Dose d'antalgiques et de corticostéroïdes à M0 et M2,</p> <p>e) Score SLEDAI à M0 et M2,</p> <p>f) Les concentrations sériques de certaines cytokines (à préciser) à M0 et M2,</p> <p>g) Recueil des effets secondaires <i>via</i> un carnet patient de suivi.</p>
SCHEMA DE LA RECHERCHE	<p>L'étude [CALIMPAS] est un essai thérapeutique monocentrique, prospectif, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, comparant chez des patients atteints de LES souffrant de douleurs chroniques quatre groupes dont 3 pour le groupe expérimental, 1 pour le groupe placebo.</p>
CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> • Age ≥ 18 ans, • Diagnostic de LES selon les critères EULAR 2019, • Patient souffrant de douleurs chroniques avec une intensité de la douleur de base de 40 mm ou plus sur une échelle visuelle analogique graduée de 100 mm (EVA), • Sujets couverts par la sécurité sociale française ou ayant des droits à celle-ci, • Consentement éclairé écrit obtenu du sujet, • Capacité du sujet à se conformer aux exigences de l'étude
CRITERES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> • LES sévère ou non contrôlé défini par au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Score SLEDAI ≥ 11 définissant une activité de la maladie lupique plus que modérée, ○ Corticothérapie (toute voie d'administration) supérieure à 10 mg/jour, ○ Corticothérapie à dose non stable sur les 3 mois précédant l'entrée dans l'étude (augmentation de posologie), ○ Médicaments immunosuppresseurs utilisés dans les 3 (cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, azathioprine) ou 6 mois (rituximab, belimumab) précédant l'entrée dans l'étude. • Autres pathologies susceptibles d'influencer l'efficacité ou la sécurité des molécules testées (telles qu'une insuffisance rénale sévère définie par un DFG < 30 ml/min, une insuffisance respiratoire sévère, une insuffisance cardiaque sévère, une insuffisance hépatique sévère, antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de syndrome coronarien aigu).

	<ul style="list-style-type: none"> • Nouvelle utilisation d'analgésiques, de médicaments psychotropes ou psychoactifs dans les 14 jours précédant l'entrée dans l'étude, • Cannabis sous quelque forme que ce soit, partielle ou totale, • Traitements anticancéreux (hormonothérapie comprise) du fait du risque de diminution de l'exposition au médicament pouvant conduire à l'échec thérapeutique ou à l'augmentation de l'exposition conduisant à l'augmentation du risque toxique • L'une des anomalies biologiques suivantes à l'entrée dans l'étude : <ul style="list-style-type: none"> ○ Anémie < 8 g/dl, ○ Neutropénie < 1 G/dl, ○ Thrombocytopénie < 80 G/L, ○ DGF < 30 ml/min, ○ ASAT, ALAT, PAL ou GGT supérieurs à 2 fois la normale. • Femmes enceintes ou allaitantes, • Toute histoire récente (< 6 mois) de mésusage de médicaments/substances/alcool, • Antécédents ou troubles psychotiques actifs, • La participation dans une autre recherche biomédicale avec une molécule ou un dispositif médical expérimental, • Privation de liberté, sous protection judiciaire, • Toute condition qui selon le jugement de l'investigateur est cliniquement significative pouvant compromettre la sécurité du participant, influencer l'évaluation de la réponse des molécules testées.
TRAITEMENTS/STRATEGIES/ PROCEDURES DE LA RECHERCHE	<u>Groupe expérimental</u> Prise orale d'ECS deux ou trois (?) fois par jour sans aliments pendant 3 mois <u>Groupe de contrôle</u> Prise orale de placebo deux ou trois (?) fois sans aliments par jour pendant 3 mois.
TAILLE D'ETUDE	
DUREE DE LA RECHERCHE	<u>Durée de la période d'inclusion</u> <u>Durée de participation de chaque participant</u> <u>Durée totale de la recherche</u>

ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	<i>Bref rappel des méthodes statistiques</i>
RETOMBES ATTENDUES	<p>Ce protocole pourrait résulter en une meilleure prise en charge de la douleur, une amélioration de la qualité de vie et une réduction de la consommation d'antalgiques associés, par l'utilisation de préparations à teneurs fixes en cannabinoïdes chez des patients suivis pour un LES et souffrant d'un syndrome douloureux chronique insuffisamment contrôlé par les thérapeutiques usuelles. Parmi les objectifs secondaires, une potentielle activité immunomodulatrice et/ou anti-inflammatoire de ces extraits de cannabis pourraient être observées pour cette pathologie auto-immune.</p>

ABSTRACT

This research has been registered in <http://www.clinicaltrials.gov/> the *date* under the n° *numéro*.

Assessment of standardized Cannabis extracts in systemic Lupus erythematosus patients for IMMune and PAin reliever effects : a pilot, randomized, double-blind and controlled-placebo clinical trial. ([ACRONYME])

CHU de LIMOGES is the sponsor of this research.

3.

Brief summary

Lupus erythematosus systemic is leading cause of chronic painful syndrome secondary to an autoimmune disease. No work evaluates efficacy and safety of cannabinoids in these two diseases. At baseline of study, an clinical evaluation will be carried out including the scores VAS of pain, SLEDAI, LEQoL, EQ-5D VAS, SF-36. An follow-up with visits at D15, M1 and M2 will collect the efficacy and safety data. The end-of-study consultation will be at M2 with the same study parameters. This will make it possible to evaluate the difference in the pain VAS score between J1 and M2 in the SLE patients with a chronic painful syndrome.

Detailed description

The main aim of this study is to compare efficacy of 3 standardized cannabis extracts (low THC/high CBD, high THC/zero CBD, high THC/balanced CBD) versus placebo on chronic pain in patients with systemic lupus erythematosus. The main parameter will be evaluated is VAS of pain at baseline and 2 hours after the administration for each protocol visit. Secondary outcomes will be collected at each visit of follow-up at D15, M1, M2 as parameters of effectiveness (LEQoL, EQ-5D VAS, SF-36, cumulated doses of analgics, SLEDAI, serum predefined cytokines levels) and safety.

Primary outcome

Compare the efficacy of different standardized cannabis extracts versus placebo on chronic pain in patients with systemic lupus erythematosus between M0 and M2.

Secondary outcomes

- Evaluate the effectiveness of SCE on the change in LEQoL, EQ-5D VAS, SF-36 quality of life scores at D15, M1, M2
- Quantify the reduction in the consumption of analgesics and associated corticosteroids at D15, M1, M2
- Evaluate the safety of ESC at D15, M1, M2
- Assess changes in clinical activity scores SLEDAI at D15, M1, M2
- Assess changes in serum predefined cytokines levels (.....) between D1 and D15, M1 and M2

4.

Study design

This is an randomized, double-blinded, prospective, monocentric study.

5.

Eligibility criteria

- Inclusion criteria
 - age ≥ 18 years

- a diagnosis of SLE with EULAR 2019 criteria or GSS with EULAR 2016 criteria, suffering from chronic pain with a baseline pain intensity of 40 or above on a 100-mm visual analog scale (VAS)
- Subjects covered by or having the rights to French social security
- Written informed consent obtained from subject
- Ability for subject to comply with the requirements of the study
- Exclusion criteria
 - Severe or non controlled SLE defined by at least one of the following criteria :
 - SLEDAI score ≥ 11 defining more than moderate disease activity
 - Corticosteroid therapy (any route of administration) start within 1 month prior to study entry.
 - Immunosuppressive drugs used within 3 (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, azathioprine) or 6 months (rituximab, belimumab) prior to study entry
 - Other pathologies likely to influence the efficacy or safety of the molecules tested (such as severe renal insufficiency defined by a GFR < 30 ml/min, respiratory insufficiency, cardiac insufficiency, etc)
 - New use of analgesics, psychotropic or psychoactive drugs in the 14 days preceding study entry.
 - Any of the following biological abnormalities at study entry :
 - Positive pregnancy test
 - Anemia < 8 g/dl
 - Neutropenia < 1 G/L
 - Thrombocytopenia < 80 G/L
 - GFR < 30 ml/min
 - AST, ALT, PAL or GGT > 2 N
 - Pregnant or breastfeeding women.
 - Any other condition that, in the judgment of the investigator, is clinically significant that may compromise the safety of the participant, influence the evaluation of the response to the test molecules.
 - Current history of substance and/or alcohol abuse, psychiatric disorder.
 - Participation in another biomedical reaserch with experimental drug or medical device.
 - Deprivation of liberty, under judicial protection.
- **Arm number or label and arm type :**
 - Arm A : low THC, high CBD (THC 0,2 mg, CBD 50 mg = CBD 50 LGP CLASSIC)

- Arm B : high THC, zero CBD (THC 25 mg/ml, CBD 0 mg = NAXIVA PANAXIR)
- Arm C : balanced THC, balanced CBD (THC 25 mg/ml, CBD 25 mg/ml = NAXIVA PANAXIR)
- Arm D : placebo
- **Interventions :**
 - Experimental group : oral intake dose twice by day of SCE during 3 months
 - Control group : oral intake dose twice by day of placebo during 3 months
- **Number of subjects : *taille d'étude.***
- **Statistical analysis : *bref rappel des méthodes statistiques.***

Conditions : chronic pain syndrome in SLE patients.

Key-words : chronic pain syndrome, systemic lupus erythematosus, cannabinoids

6. JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE

1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

1. Lupus Érythémateux Systémique

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie du tissu conjonctif qui touche généralement les jeunes femmes. Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence et la prévalence sont estimées respectivement entre 0,3 et 31,5 pour 100 000 par an et entre 3,2 et 517,5 pour 100 000 par an(1). Le tableau clinique est très polymorphe et peut inclure des manifestations dermatologiques (éruption malaire, urticaire, ulcérations buccales), rhumatologiques (arthralgie, arthrite), rénales (glomérulonéphrite), neurologiques (accident ischémique transitoire), psychiatriques (troubles du comportement, syndrome dépressif), pleurales et/ou péricardiques (épanchements). La signature biologique habituelle est une hypocomplémentémie, des facteurs anti-nucléaires, des anticorps anti-ADN double brin et/ou des anticorps anti-nucléosomes. Le LES évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission dont la durée et la qualité sont très variables. Le traitement repose sur l'utilisation d'hydroxychloroquine, de corticostéroïdes (locaux ou systémiques) et d'immunosuppresseurs.

2. Lupus érythémateux systémique et douleur chronique

La douleur chronique est une problématique clinique importante dans le lupus (18). Elle est principalement liée aux symptômes musculo-squelettiques qui sont définis par la classification de l'ACR (*American College of Rheumatology*) (19) par la présence de synovite dans deux ou plusieurs articulations (gonflement ou un épanchement) tandis que les critères du SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) (20) considèrent l'arthralgie inflammatoire (sensibilité dans deux ou plusieurs articulations avec une raideur matinale durant au moins 30 minutes). Alors que des niveaux de douleur plus élevés sont observés chez environ un quart des patients dont l'indice d'activité de la maladie est plus élevé et la durée de la maladie plus courte, 50 à 90 % d'entre eux ressentiront des douleurs musculo-squelettiques au cours de la maladie (5). La prévalence de la douleur chronique est estimée à 65-80 % des patients lupiques (2). Dans la cohorte nationale canadienne prospective « *1000 canadian faces of Lupus* », seulement 11 % reportait aucune douleur sur une EVA (3), un peu moins dans la cohorte allemande LuLa (18 à 22 %) dont le niveau moyen sur une échelle numérique était de 3.1 à 3.4 sur 10 (4). Des manifestations neuropsychiatriques avec des céphalées dont la prévalence est estimée à 12 - 28 % (6), des douleurs abdominales rapportées dans 8-40 % (7). De plus, la fibromyalgie est une condition fréquemment associée au LES avec une prévalence estimée à 32 % dans une étude de cohorte italienne de 50 patients et une corrélation a été montrée entre les scores du questionnaire d'évaluation de la santé (HAQ) et la fatigue et la douleur (3). Tout cela explique la prévalence la plus élevée de la dépression, de la fatigue, de la douleur chez les patients lupiques (8,9) et son impact sur la capacité à travailler comme le rapporte une étude publiée en 2014 dans laquelle 49 % des patients ont déclaré avoir perdu au moins un emploi pendant leur maladie (10) ou ont affecté leur carrière pour 69,5 % (11). Un autre facteur favorisant la douleur dans les premiers stades de la maladie est l'incapacité à s'adapter et à avoir une attitude de catastrophisme. Dans le cas de la fibromyalgie, il a été démontré que cet état était un meilleur prédicteur de la perception de la douleur que d'autres facteurs plus classiquement évalués tels que l'âge, la durée d'évolution de la maladie ou encore le niveau d'éducation (21) et que ces troubles de l'adaptation vis-à-vis de la douleur étaient associés chez les patients atteints d'un LES à des niveaux de douleur plus élevés, à la raideur, la fatigue et une humeur dépressive (12).

2. LES TRAITEMENTS DE REFERENCE ET A L'ETUDE

1. Traitements de référence de la douleur dans le lupus

Les manifestations douloureuses chroniques notamment articulaires ne sont pas une indication (en l'absence d'arthrite) à augmenter le traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur et les

ressources thérapeutiques pour améliorer ces symptômes restent limitées. Le traitement actuel repose sur l'hydroxychloroquine en traitement de fond, qui nécessite un suivi ophtalmologique au long cours du fait du risque de maculopathie et les antalgiques de palier I et II. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont déconseillés. Des cures courtes de corticoïde à faible dose (< 0.25 mg/kg) peuvent être ponctuellement utilisées. Cependant, la prise de corticoïdes et plus rarement d'hydroxychloroquine peut être responsable de myalgies⁶.

2. Traitement à l'étude : les cannabinoïdes comme traitement de la douleur chronique

La pharmacodynamie des cannabinoïdes (CB) sur la douleur et les voies de signalisation immunologique est encore mal comprise. Il existe environ une centaine de composés cannabinoïdes provenant de la plante *Cannabis sativa* et plusieurs d'entre eux pourraient interagir avec une activité pharmacologique synergique ou antagoniste. A l'heure actuelle, 4 cannabinoïdes sont commercialisés dans le Monde dont le dronabinol, le nabiximols, le cannabidiol et la nabilone pour différentes indications telles que le traitement des douleurs neuropathiques non soulagées par les thérapeutiques usuelles, des nausées et vomissements dans le cadre de chimiothérapie anticancéreuse, de l'anorexie chez les patients séropositifs pour le VIH ou en cours de traitement par chimiothérapie, le traitement des symptômes liés à une spasticité de la sclérose en plaques, le traitement adjuvant antiépileptique de certaines pathologies (Lennox-Gastaut, Dravet, sclérose tubéreuse de Bourneville), le traitement des symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson.

Concernant la douleur chronique, un rapport de l'Académie des sciences des États-Unis publié en 2017, étudiant les effets du cannabis et des cannabinoïdes sur la santé (22), a reconnu qu'il existait des preuves de l'efficacité du cannabis dans le traitement des douleurs chroniques. Cependant, leur efficacité n'a pas été validée par des essais cliniques solides jusqu'à présent. En 2022, dans le cadre de la douleur chronique, 7 méta-analyses portant sur des essais cliniques randomisés ont été publiées (13–17,23,24), intégrant au total 85 études, dont 41 différentes si l'on considère les redondances d'inclusion. Les données suggèrent un effet antalgique pour certaines pathologies ou conditions spécifiques telles que les symptômes en lien avec la spasticité de la sclérose en plaques (SEP) et la douleur neuropathique. En dehors de ces deux conditions, l'hétérogénéité des études dans la douleur chronique (type d'extraits de cannabis ou cannabinoïde testé, durée de l'étude, pathologie étudiée, type de douleur) ne permet pas d'apporter des données robustes et fiables sur l'effet antalgique global des cannabinoïdes.

Concernant les maladies auto-immunes, 9 essais cliniques randomisés ont été réalisés ou sont en cours de réalisation à ce jour. Ils concernaient la sclérodermie systémique (n = 2), la dermatomyosite (n = 2), la polyarthrite rhumatoïde (n = 2), le lupus érythémateux systémique (n = 1), les hépatites autoimmunes (n = 1), l'ostéoarthrite des mains/psoriasis (n = 1), et les molécules évaluées étaient l'acide ajulemique (n = 4), le cannabidiol (n = 4), le cannabis (n = 1). L'étude concernant le lupus (n = 109), dont les premiers résultats ont été publiés en juillet 2022⁷, testait l'acide ajulemique (ou lenabasum) avec comme critère de jugement principal l'amélioration de l'échelle numérique de la douleur entre la baseline et le 85^{ème} jour. L'effet observé était positif mais très modeste, considéré comme non cliniquement significatif. Pour les autres essais, les résultats étaient mitigés : pas d'amélioration du critère de jugement principal (ACR CRISS) pour l'acide ajulemique dans la sclérodermie systémique ; une amélioration sous nabiximols de la douleur, de la qualité du sommeil et du score d'activité de la maladie (DAS28) dans la polyarthrite rhumatoïde (25).

De plus, il existe un système endocannabinoïde, dont la molécule principale, l'arachidonoyléthanolamide ou anandamide (AEA), produite et libérée par les cellules immunitaires activées(12), a une structure chimique très proche d'une molécule endogène impliquée dans la signalisation chimique de l'inflammation, la N-arachidonoylglycine (NAGly). En 2005, Klein a passé en

⁶ Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) du lupus systémique de 2017, mis à jour en 2020.

⁷ https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03093402?V_34&embedded=true

revue la littérature sur les effets anti-inflammatoires des cannabinoïdes(13). La plupart des cannabinoïdes régulent la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL 1, IL 6) ou non (IL-10) soit en diminuant leur niveau, soit en l'augmentant, selon le type de cellules immunitaires visées et le stimulus initial. Navarini et al. ont montré en 2018 sur une cohorte de 22 patientes lupiques versus sujets sains, qu'il existait une perturbation du système endocannabinoïde telles que les concentrations sanguines de 2-arachidonoylglycerol (2-AG) étaient significativement plus élevées (non celles d'AEA) ainsi que l'activité enzymatique de la diacylglycérol lipase (DAGL) (enzyme synthétisant le 2-AG) au sein des cellules mononuclées du sang périphérique (PBMCs) chez les patientes lupiques. De plus, les taux les plus élevés de 2-AG étaient associés chez ces patientes à une activité plus faible de la maladie (26). Il a été effectivement observé un polymorphisme du gène codant une enzyme de la voie de dégradation des endocannabinoïdes, l'ABHD6 (*α/β hydrolase domain containing 6*) qui catalyse l'hydrolyse notamment du 2-AG, chez les patients atteints d'un LES (27).

La complexité des effets pharmacologiques attendus des cannabinoïdes suggère qu'une ou plusieurs molécules pourraient être isolées à partir des extraits.

7. HYPOTHÈSES DE LA RECHERCHE ET RÉSULTATS ATTENDUS

Nous émettons l'hypothèse que la prise quotidienne de préparations à teneurs fixes en THC et/ou, CBD pourraient améliorer la douleur et la qualité de vie des patients atteints de LES. Parmi les objectifs secondaires, il serait intéressant d'étudier les effets anti-inflammatoire et immunomodulateurs de ces préparations.

8. JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES

Disposant de données sur l'efficacité antalgique des préparations contenant des teneurs fixes en THC et CBD pour des pathologies telles que la douleur liée au cancer, la spasticité liée à la sclérose en plaques, la douleur neuropathique, le choix s'est orienté sur la réalisation d'un essai thérapeutique randomisé, en double aveugle sous forme d'une étude pilote monocentrique. La pathologie sélectionnée est le lupus érythémateux systémique, pathologie dont le suivi est habituellement fait dans les services de médecine interne, rhumatologie et dermatologie, et qui est fréquemment associée à un syndrome douloureux chronique. Actuellement, une proportion importante de patients n'est pas soulagée et les possibilités thérapeutiques sont limitées. Un seul traitement, l'hydroxychloroquine, s'est avéré efficace dans certains cas pour les arthralgies et pour contrôler l'activité immunologique de cette pathologie (35,36).

1. RAPPORT BENEFICE / RISQUE

Le LES est une maladie auto-immune avec une prévalence élevée de douleurs chroniques qui constituent un véritable fardeau au cours de cette pathologie : diminution de la qualité de vie globale, absentéisme au travail, consommation élevée d'antalgiques, dépression (10). Les bénéfices attendus au niveau individuel seraient une amélioration de l'état de douleur chronique, de la qualité de vie et la diminution de la consommation d'antalgiques associés. Au niveau collectif, une diminution de l'absentéisme au travail et la désinsertion professionnelle des patient(e)s.

Les risques prévisibles liés aux procédures d'investigation de cette recherche sont la douleur induite par les prélèvements biologiques (hématomes) et les effets indésirables attendus pour ce type d'extraits de cannabis (asthénie, troubles de l'équilibre, confusion, hallucinations, désorientation, somnolence, diarrhée, euphorie, bouche sèche, nausées, vomissements) (16).

2. RETOMBÉES ATTENDUES

Ce protocole pourrait résulter en une meilleure prise en charge de la douleur, une amélioration de la qualité de vie et une réduction de la consommation d'antalgiques associés, par l'utilisation de préparations à teneurs fixes en cannabinoïdes chez des patients suivis pour un LES et souffrant d'un syndrome douloureux chronique insuffisamment contrôlé par les thérapeutiques usuelles. Parmi les

objectifs secondaires, une potentielle activité immunomodulatrice et/ou anti-inflammatoire de ces extraits de cannabis pourraient être observées pour cette pathologie auto-immune.

9. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

1. OBJECTIF PRINCIPAL

- a) Comparer l'efficacité de différents extraits de cannabis standardisés par rapport à un placebo sur la douleur chronique chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique entre M0 et M2.

2. OBJECTIFS SECONDAIRES

- a) Évaluer la différence de la douleur pour chaque groupe de traitement entre M0 et M2,
- b) Comparer l'efficacité de différents extraits de cannabis standardisés par rapport à un placebo sur la qualité de vie entre M0 et M2,
- c) Évaluer la différence de la qualité de vie pour chaque bras entre M0 et M2,
- d) Évaluer la différence de consommation d'antalgiques et de corticostéroïdes pour chaque bras entre M0 et M2,
- e) Évaluer la différence du score SLEDAI pour chaque bras entre M0 et M2,
- f) Évaluer la différence des concentrations sériques de certaines cytokines (...) pour chaque bras entre M0 et M2,
- g) Évaluer la sécurité des ESC tout au long de l'étude.

10. CRITÈRES DE JUGEMENT

1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

- a) Échelle visuelle analogique de la douleur à M0 et M2.

L'EVA de la douleur a été sélectionnée comme critère de jugement principal car elle a démontré chez les patients souffrant de douleurs articulaires chroniques inflammatoires ou dégénératives, une sensibilité aux changements de la douleur évaluée toutes les heures pendant un maximum de 4 heures et toutes les semaines pendant un maximum de 4 semaines après un traitement analgésique (37).

2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

- a) Échelle visuelle analogique de la douleur à M0 et M2,
- b) Échelles EQ-5D, SF-36 et LEQoL à M0 et M2,
- c) Dose d'antalgiques et de corticostéroïdes à M0 et M2,
- d) Score SLEDAI à M0 et M2,
- e) Les concentrations sériques de certaines cytokines (à préciser) à M0 et M2,
- f) Recueil des effets secondaires *via* un carnet patient de suivi.

11. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

3. SCHEMA DE LA RECHERCHE

L'étude [ACRONYME] est un essai thérapeutique monocentrique, prospectif, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, comparant chez des patients atteints de LES souffrant de douleurs chroniques les quatre groupes parallèles suivants :

- Bras A : low THC, high CBD (THC 0,2 mg, CBD 50 mg = CBD 50 LGP CLASSIC)
- Bras B : high THC, zero CBD (THC 25 mg/ml, CBD 0 mg = NAXIVA PANAXIR)
- Bras C : high THC, balanced CBD (THC 25 mg/ml, CBD 25 mg/ml = NAXIVA PANAXIR)

- Bras D : placebo

4. METHODES POUR LA RANDOMISATION

La randomisation sera effectuée à la fin de la visite d'inclusion (V0) après le consentement éclairé et la vérification de tous les critères d'inclusion et d'exclusion. Si nécessaire, la randomisation peut être effectuée quelques jours après la visite d'inclusion (V0).

Les participants seront répartis de manière aléatoire dans les 4 bras, selon un ratio d'allocation (1 :1 :1 :1).

La liste de randomisation est établie par le CEBIMER avant le début de la recherche. L'attribution du traitement est réalisée via **Clinsight**.

l'identification des responsables de l'établissement de la liste de randomisation

Stratification sur les variables suivantes : corticothérapie en cours oui/non, douleur neuropathique oui/non.

12. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

1. CRITERES D'INCLUSION

- Age \geq 18 ans,
- Diagnostic de LES selon les critères EULAR 2019,
- Patient souffrant de douleurs chroniques avec une intensité de la douleur de base de 40 mm ou plus sur une échelle visuelle analogique graduée de 100 mm (EVA),
- Sujets couverts par la sécurité sociale française ou ayant des droits à celle-ci,
- Consentement éclairé écrit obtenu du sujet,
- Capacité du sujet à se conformer aux exigences de l'étude.

2. CRITERES DE NON INCLUSION

- LES sévère ou non contrôlé défini par au moins un des critères suivants :
 - Score SLEDAI \geq 11 définissant une activité de la maladie lupique plus que modérée,
 - Corticothérapie (toute voie d'administration) supérieure à 10 mg/jour,
 - Corticothérapie à dose non stable sur les 3 mois précédant l'entrée dans l'étude,
 - Médicaments immunosuppresseurs utilisés dans les 3 (cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, azathioprine) ou 6 mois (rituximab, belimumab) précédant l'entrée dans l'étude.
- Autres pathologies susceptibles d'influencer l'efficacité ou la sécurité des molécules testées (telles qu'une insuffisance rénale sévère définie par un DFG $<$ 30 ml/min, une insuffisance respiratoire sévère, une insuffisance cardiaque sévère, une insuffisance hépatique sévère, antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de syndrome coronarien aigu).
- Nouvelle utilisation d'analgésiques, de médicaments psychotropes ou psychoactifs dans les 14 jours précédant l'entrée dans l'étude,
- Cannabis sous quelque forme que ce soit, partielle ou totale,
- Traitements anticancéreux (hormonothérapie comprise) du fait du risque de diminution de l'exposition au médicament pouvant conduire à l'échec thérapeutique ou à l'augmentation de l'exposition conduisant à l'augmentation du risque toxique
- L'une des anomalies biologiques suivantes à l'entrée dans l'étude :
 - Anémie $<$ 8 g/dl,
 - Neutropénie $<$ 1 G/dl,

- Thrombocytopénie < 80 G/L,
- DGF < 30 ml/min,
- ASAT, ALAT, PAL ou GGT supérieurs à 2 fois la normale.
- Femmes enceintes ou allaitantes,
- Toute histoire récente (< 6 mois) de mésusage de médicaments/substances/alcool,
- Antécédents ou troubles psychotiques actifs,
- La participation dans une autre recherche biomédicale avec une molécule ou un dispositif médical expérimental,
- Privation de liberté, sous protection judiciaire,
- Toute condition qui selon le jugement de l'investigateur est cliniquement significative pouvant compromettre la sécurité du participant, influencer l'évaluation de la réponse des molécules testées.

3. FAISABILITE ET MODALITES DE RECRUTEMENT

Les participants seront recrutés dans les services de médecine du CHU de Limoges (médecine interne et dermatologie, rhumatologie, centre de la douleur chronique). Les inclusions se feront lors de consultation ou d'hospitalisation.

La file active de médecine interne est d'environ 300 patients.

13. PROCEDURES DE LA RECHERCHE

1. SCORES ET ECHELLES

L'ensemble des échelles et scores du protocole est couramment utilisé dans les services de médecine prenant en charge le LES pour évaluer l'effet antalgique des traitements, la qualité de vie et l'activité de la maladie.

L'évaluation de la douleur chronique est réalisée via la quantification du score d'EVA douleur, le résultat allant de 0 à 10 cm sur une échelle graduée, 0 correspondant à l'absence de douleur et 10 à une douleur la plus intense imaginable.

La qualité de vie est évaluée par 3 échelles dont :

- Le LEQoL (38), spécifique du lupus et composé de 6 items, concernant les facteurs physiques, l'apparence, l'état émotionnel, la cognition et les relations sociales (21 questions au total),
- L'échelle EQ-5D VAS (39) étudiant cinq dimensions (mobilité, soins personnels, activités habituelles, douleur/inconfort et anxiété/dépression) et une EVA graduée de 0 à 100 évaluant l'état de santé global.
- L'échelle SF-36 (40) validée en français évalue la qualité de vie globale. Il s'agit d'un score évaluant 8 dimensions (l'activité physique, la limitation due à l'état physique, la douleur physique, la santé perçue, la vitalité, la relation avec les autres, la limitation due à l'état psychique et la santé psychique) pouvant être regroupées en deux domaines : physique et psychique.

Le phénotype de la douleur (nociceptive, mixte, neuropathique) a été évalué à l'aide du questionnaire PainDETECT (PDQ7) (41). => à intégrer pour les analyses en sous-groupes.

14. TRAITEMENTS DE LA RECHERCHE

1. TRAITEMENT EXPERIMENTAL

Description du médicament expérimental (physico-chimie, spécialité, substance active et origine, galénique (présentation, dosage...), mode d'administration (voie et schéma

d'administration, durée, posologie...), justification de la dose choisie pour la recherche, interactions, mises en garde/précautions d'emploi, contre-indications

1. Justification de la dose choisie pour la recherche

Compte-tenu de la variabilité interindividuelle de réponse clinique selon les doses administrées, une phase de titration initiale de 2 semaines sera déterminée par le patient, utilisant des doses croissantes de traitement expérimental ou de placebo, pour atteindre une dose permettant le soulagement des symptômes avec des effets secondaires tolérables. Cette phase est ensuite suivie d'une nouvelle période d'évaluation de 2 semaines sur la dose stable déterminée en collaboration avec les cliniciens (42–46).

Pour le THC, le schéma de titration sera le suivant : débiter à 2.5 mg par jour puis augmenter de 2.5 mg tous les 3 jours jusqu'à atteindre la dose minimale efficace. La dose maximale de 40 mg par jour ne sera pas dépassée.

Pour le CBD, le schéma de titration sera le suivant : débiter à 10 mg par jour (**ATTENTION nécessite des pipettes de 0.1 ml POUR CONSERVATION AVEUGLE ET ADMINISTRATION DE CETTE DOSE NECESSITERA UNE DUREE DE L'ESSAI PLUS LONGUE**) en 2 prises puis augmenter de 50 mg tous les 3 jours jusqu'à atteindre la dose minimale efficace. La dose maximale de 600 mg par jour ne sera pas dépassée.

2. Mises en garde et précautions d'emploi

1. Surdosage

Il n'existe aucune preuve documentée de décès attribuable exclusivement à une surdose de cannabis. Toutefois, certains troubles sont possibles en cas d'intoxication aiguë au cannabis, tels que :

- Des troubles neuropsychiatriques
 - Modification du comportement : euphorie, altération du jugement, hétéroagressivité, repli sur soi, lassitude
 - Altération des perceptions sensorielles : modification des perceptions visuelles, tactiles et auditives à faible doses ; illusions voire hallucinations, dépersonnalisation, délire à fortes doses.
 - Décompensation psychotique avec attaques de panique, état d'agitation voire d'hétéroagressivité et paranoïa.
 - Modifications cognitives : étourdissements, perturbations de l'attention, de la mémoire et de l'état de vigilance, allongement du temps de réaction, somnolence.
 - Troubles de la coordination motrice.
- Des troubles somatiques
 - Nausées, sécheresse buccale, augmentation de l'appétit, diarrhée.
 - Hyperhémie conjonctivale, mydriase (inconstante)
 - Tachycardie, bradycardie, hypotension orthostatique.
 - Céphalées, sudation.

La présence de signes cliniques faisant évoquer un surdosage conduira après réévaluation par le médecin investigateur, à une réduction de dose.

2. Tolérance

La tolérance pharmacologique conduit à une diminution puis à une perte progressive de la réponse pharmacologique. Elle peut survenir après quelques doses seulement et se dissiper aussi rapidement suivant l'interruption de la consommation de cannabis. Chez certains patients, elle peut se manifester

plus facilement pour certains effets (psychoactivité, euphorie, sommeil, diminution des capacités cognitives...) au pour d'autres (effets thérapeutiques : analgésiques).

3. Abus

L'abus correspond au non respect (doses plus élevées) par le participant des doses prévues par le protocole. En cas d'abus des traitements expérimentaux, les participants s'exposent à des réactions psychiatriques telles que psychose, hallucinations, dépersonnalisation, paranoïa. L'abus constitue un motif d'exclusion de l'essai au cours du suivi.

4. Dépendance et syndrome de sevrage

La dépendance psychique au cannabis se caractérise par l'un ou plusieurs des comportements suivants : perte de capacité à faire preuve de retenue dans l'usage de la substance ou du médicament, usage compulsif, poursuite de l'usage malgré ses effets néfastes. Le rapport bénéfices/risques à la poursuite du traitement devra être régulièrement réévalué par le médecin investigateur. Une évaluation addictologique pourra être nécessaire.

Le syndrome de sevrage au cannabis survient en moyenne dans les 2 jours suivant l'interruption de la consommation. Des symptômes tels qu'une agressivité, de l'anxiété, une humeur dépressive, des insomnies, un tremblement, une agitation, des céphalées, des épigastralgies, une hypersudation peuvent survenir. La plupart des symptômes régressent en 1 à 2 semaines. Un traitement symptomatique pourra être prescrit par le médecin investigateur. La présence d'un syndrome de sevrage traduisant l'arrêt du traitement par le participant, il s'agit d'un motif d'exclusion de l'essai.

1. Interactions médicamenteuses (47)

L'administration concomitante **d'inhibiteurs du cytochrome P450 (isoformes CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19)** peut vraisemblablement provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques du THC et de son principal métabolite, ainsi que du CBD de manière cliniquement significative. Une nouvelle titration du traitement par cannabinoïdes peut s'avérer nécessaire à l'instauration ou à l'arrêt de l'inhibiteur enzymatique. La liste non exhaustive des inhibiteurs comprend les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, miconazole, voriconazole, posaconazole...), macrolides (clarithromycine, érythromycine...), inhibiteurs de protéase du VIH (lopinavir, ritonavir, saquinavir...), inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil), jus de pamplemousse, antidépresseurs (fluoxétine, flovoxamine...), inhibiteur de la pompe à protons (oméprazole), antiarythmique (amiodarone).

L'administration concomitante **d'inducteurs du cytochrome P450 (isoformes CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19)** peut vraisemblablement provoquer une diminution des concentrations plasmatiques du THC et de son principal métabolite, ainsi que du CBD de manière cliniquement significative. Une telle association devrait être évitée. Si elle est malgré tout envisagée, une prudence extrême est nécessaire lors de la titration, principalement pendant les deux semaines qui suivent l'arrêt de l'inducteur (risque de surdosage différé en cannabis si la posologie de ce dernier avait été préalablement augmentée pour pallier l'effet de l'inducteur). La liste non exhaustive des inducteurs comprend la rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis...

Une surveillance attentive des effets indésirables d'une **corticothérapie** systémique sera réalisée du fait d'une potentielle interaction du cannabidiol avec la corticothérapie. La prednisone, son métabolite actif la prednisolone et l'hydrocortisone sont métabolisés par l'isoforme CYP3A du cytochrome P450 (48,49). Le cannabidiol est un inhibiteur potentiel du CYP3A (50) pouvant diminuer ainsi l'élimination de ces molécules et conduire à une exposition prolongée à leurs effets.

La prudence est recommandée lorsque le participant prend **un hypnotique ou un sédatif** en association avec du cannabis, notamment à THC prédominant, en raison de la possibilité d'un effet additif.

La **consommation concomitante d'alcool est fortement déconseillée** car le cannabis peut en exacerber les effets déprimeurs du SNC.

D'autres interactions médicamenteuses potentielles (51) ont été **observées pour le cannabidiol** nécessitant une surveillance attentive des effets indésirables pour les traitements suivants :

- **Tramadol** : métabolisé par le cytochrome P450 (isoforme CYP2D6), inhibé par le CBD augmentant le risque d'effets indésirables.
- **Amitriptyline** : métabolisé par le cytochrome P450 (isoformes CYP2D6, CYP 2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9). Ces isoformes sont inhibées par le CBD augmentant le risque d'effets indésirables tels que syndrome anticholinergique, somnolence et allongement de l'intervalle QT à l'ECG. Une surveillance clinique sera menée à chaque visite ainsi qu'un électrocardiogramme (ECG) avec la mesure de l'intervalle QT avec correction selon la formule de Bazett. Un allongement significatif du QTc (> 440 ms chez la femme, > 450 ms chez l'homme) fera discuter après réévaluation clinique par le médecin investigateur, l'arrêt de l'amitriptyline ou la suspension du traitement par CBD.
- **Gabapentine** : risque de majoration des effets indésirables tels que somnolence, sensations vertigineuses. Ces effets feront discuter après réévaluation clinique par le médecin investigateur, l'arrêt de la gabapentine ou la suspension du traitement par CBD.
- **Prégabaline** : risque de majoration des effets indésirables tels que somnolence, sensations vertigineuses. Ces effets feront discuter après réévaluation clinique par le médecin investigateur, l'arrêt de la prégabaline ou la suspension du traitement par CBD.
- **Clobazam** : le risque de sédation et somnolence est majoré compte-tenu de l'augmentation des concentrations plasmatiques d'un métabolite actif du clobazam (via l'inhibition du CYP2C19 par le CBD) et d'un métabolite actif du CBD, le 7-OH-CBD. La diminution de dose de clobazam doit être envisagée en cas de survenue de tels effets. Un suivi thérapeutique pharmacologique peut s'avérer utile.
- **Valproate de sodium** : augmentation du risque d'hépatotoxicité par additivité des effets. En cas de signe d'hépatotoxicité, la posologie de CBD et/ou du valproate de sodium doit être réduite ou le traitement arrêté.
- **Substrats des CYP2C8, CYP2C9** (phénytoïne, warfarine et autres AVK) ou **CYP2C19** (stiripentol, phénytoïne, clobazam) peut théoriquement provoquer une augmentation de leurs concentrations plasmatiques. Un ajustement et/ou un suivi thérapeutique pharmacologique peut s'avérer utile.

La prudence est recommandée lorsque le participant prend un médicament (ou une substance) susceptible de provoquer une hypotension, une hypertension, une tachycardie, des troubles cardiovasculaires et/ou cérébrovasculaires, en association avec du cannabis, en particulier notamment à THC prédominant, en raison de la possibilité d'un effet additif.

2. Bras A : low THC, high CBD

THC 0,2 mg, CBD 50 mg = CBD 50 LGP CLASSIC

3. Bras B : HIGH THC, ZERO CBD

THC 25 mg/ml, CBD 0 mg = NAXIVA PANAXIR

4. Bras C : HIGH THC, balanced cbd

THC 25 mg/ml, CBD 25 mg/ml = NAXIVA PANAXIR

2. TRAITEMENT DE COMPARAISON, BRAS D : ZERO THC, ZERO CBD

✓ *Physico-chimie*

✓ *Galénique (présentation, dosage...)*

✓ *Mode d'administration (voie et schéma d'administration, durée, posologie...)*

✓ *Validation par un jury de ressemblance*

15. CIRCUIT DES PRODUITS

1. LIBERATION ET DISTRIBUTION DES PRODUITS

Identifier l'établissement pharmaceutique autorisé responsable de la libération du produit dans la communauté européenne. Identifier l'établissement responsable de la distribution du produit.

2. FOURNITURE DES PRODUITS

Définir qui fournit le produit et le nom du laboratoire pharmaceutique participant.

3. CONDITIONNEMENT DES PRODUITS

Préciser le type de conditionnement (blister, pilulier, boîtes,...).

Définir qui réalise le conditionnement, le cas échéant.

Si préparation/reconstitution : définir qui réalise la préparation/reconstitution du produit et préciser le matériel fourni pour cette préparation ainsi que les conditions de préparation/reconstitution.

4. ETIQUETAGE DES PRODUITS

Définir qui réalise l'étiquetage (selon la réglementation en vigueur), le cas échéant.

Décrire les spécificités liées aux étiquettes d'un point de vue pratique (ex : « tear-off label », contre-étiquette).

5. EXPEDITION ET GESTION DES PRODUITS

Préciser les modalités d'expédition pour les recherches au cours desquelles il est prévu qu'une certaine quantité de produit soit envoyée avant les inclusions dans les pharmacies des centres investigateurs.

Définir la responsabilité de la comptabilité du produit, de la vérification de la date de péremption et de sa conservation dans les conditions recommandées.

6. DISPENSATION DES PRODUITS

Décrire les modalités de dispensation des produits.

Définir les modalités de mesure de l'observance (comptabilité des gélules, analyse des questionnaires,...). Préciser le circuit des dispositifs médicaux qui nécessitent une étape de stérilisation (fiche navette dans le cas d'ancillaire) avant utilisation et la méthode de stérilisation requise par le fabricant.

7. STOCKAGE

Définir les conditions de stockage des produits (pour les dispositifs médicaux se référer aux conditions de stockage définies dans la notice d'instructions du produit).

8. RETOUR ET DESTRUCTION DES PRODUITS NON UTILISES

Définir le circuit de retour/destruction des produits non utilisés.

16. INSU

1. ORGANISATION DE L'INSU

Étiquetage des produits. *Si l'insu est réalisable (double ou simple insu), décrire la procédure appliquée pour qu'il soit maintenu tout au long de la recherche. Préciser notamment la réalisation pratique et fonctionnelle de la mise en route de l'insu.*

L'unité de vigilance est destinataire de la liste de randomisation

Des suspensions d'huile indiscernables au même volume seront délivrées. Toutes les analyses pharmacocinétiques des cannabinoïdes seront effectuées de manière centralisée à la fin de l'étude, sans risque de levée d'insu.

9. LEVEE DE L'INSU

Décrire les modalités particulières de levée de l'insu :

- au cours de la recherche,
- en fin de recherche.

Attention : Dans le cas où l'étude est randomisée via ENNOV CLINICAL, et qu'une levée d'insu est à prévoir, penser à transmettre les enveloppes de levée d'insu à l'UEC de la Pharmacie à Usage Intérieur du CHU de LIMOGES (Mode opératoire PHARMA-MO-044).

17. RÉDUCTIONS ET AJUSTEMENT DE DOSE

Les retards et modifications de dose seront effectués selon les recommandations suivantes. L'évaluation des toxicités se fera selon la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du NCI (National Cancer Institute).

- Arm A : low THC, high CBD (THC 0,2 mg, CBD 50 mg = CBD 50 LGP CLASSIC)
- Arm B : high THC, zero CBD (THC 25 mg/ml, CBD 0 mg = NAXIVA PANAXIR)
- Arm C : high THC, balanced CBD (THC 25 mg/ml, CBD 25 mg/ml = NAXIVA PANAXIR)
- Arm D : placebo

Les tableaux suivants résument les modifications de dose des médicaments à l'essai pour gérer d'éventuelles toxicités évaluées selon les grades de la [classification internationale Common Terminology Criteria for Adverse Events \(CTCAE\)](#).

Tableau 1 : diminutions de dose pour CBD 50 LGP CLASSIC 50 mg/ml sol buv (traitement expérimental du bras A)

Dose initiale	Réductions de dose pour CBD 50 LGP CLASSIC				
	Dose -1	Dose -2	Dose -3	Dose -4	Dose -5
Phase de titration : 100 à 600 mg par jour en 2 ou 3 prises	Diminuer de 50 mg par prise				discontinue

Tableau 2 : diminutions de dose pour NAXIVA PANAXIR THC 25 mg/ml, CBD 0 mg (traitement expérimental du bras B)

Dose initiale	Réductions de dose pour NAXIVA PANAXIR THC 25 mg/ml, CBD 0 mg				
	Dose -1	Dose -2	Dose -3	Dose -4	Dose -5
					Discontinue

Tableau 3 : diminutions de dose pour NAXIVA PANAXIR THC 25 mg/ml, CBD 25 mg/ml (traitement expérimental du bras C)

Dose initiale	Réductions de dose pour NAXIVA PANAXIR THC 25 mg/ml, CBD 25 mg/ml				
	Dose -1	Dose -2	Dose -3	Dose -4	Dose -5
					discontinue

1. REDUCTIONS/AJUSTEMENTS DE DOSES POUR LES TOXICITES HEMATOLOGIQUES

Les tableaux suivants décrivent les recommandations de réduction de dose pour les médicaments 1, 2 et 3 en cas de thrombopénie, neutropénie et anémie.

	Actions recommandées		
	Médicament 1	Médicament 2	Médicament 3
Taux plaquettes			
< 150 G/L	Suspendre 1 semaine puis reprise si taux > 150 G/L à 1 semaine Si taux de plaquettes < 50 G/L, arrêt définitif du traitement et exclusion de l'essai. La présence d'un éventuel syndrome hémorragique ou d'un taux de plaquettes < 10 G/L, fera envisager la transfusion de concentré plaquettaire		
Taux PNN			
< 1.5 G/L	Suspendre le traitement et exclusion de l'essai		
Taux hémoglobine			
< 8 g/dl	Suspendre le traitement et exclusion de l'essai		

18.

10. REDUCTIONS/AJUSTEMENTS DE DOSES POUR LES TOXICITES NON HEMATOLOGIQUES

Les lignes directrices d'ajustement de dose pour les médicaments expérimentaux des bras A, B et C en cas de toxicités non hématologiques sont résumées comme suit :

Symptômes	Actions recommandées		
	Médicament 1 Bras A	Médicament 2 Bras B	Médicament 3 Bras C
Nausée			
Grade 2	Poursuite du traitement. Possibilité de prescrire des antiémétiques		
Grade 3	Suspension du traitement 1 semaine. Prescription d'antiémétique. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable		
Vomissements			
Grade 1	Poursuite du traitement. Possibilité de prescrire des antiémétiques		
Grade 2	Poursuite du traitement. Prescription d'antiémétique. Diminution de posologie de 50 %		
Grade 3	Suspension du traitement 1 semaine. Hospitalisation pour réhydratation. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable		
Grade 4	Arrêt définitif du traitement. Hospitalisation pour réhydratation. Exclusion de l'essai		
Diarrhées			
Grade 1	Poursuite du traitement.		
Grade 2	Poursuite du traitement. Possibilité de prescrire des antidiarrhéiques. Diminution de posologie de 50 %		
Grade 3	Suspension du traitement 1 semaine. Hospitalisation pour réhydratation. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable		
Grade 4	Arrêt définitif du traitement. Hospitalisation pour réhydratation. Exclusion de l'essai		
Anorexie			
Grade 1	Poursuite du traitement		
Grade 2	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %		
Grade 3	Suspension du traitement 1 semaine. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable		
Grade 4	Arrêt définitif du traitement. Hospitalisation pour renutrition. Exclusion de l'essai		
Pancréatite aigüe			
Grade 2	Poursuite du traitement		
Grade 3			
Grade 4	Arrêt définitif du traitement. Hospitalisation. Exclusion de l'essai		
Douleur abdominale			
Grade 1	Poursuite du traitement.		
Grade 2	Suspension du traitement 1 semaine. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable. Possibilité de prescrire un traitement symptomatique		

Grade 3	Arrêt définitif du traitement. Hospitalisation si nécessaire. Exclusion de l'essai
Confusion	
Grade 1	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %
Grade 2	Suspension du traitement 1 semaine. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable
Grade 3	Arrêt définitif du traitement. Hospitalisation. Exclusion de l'essai
Grade 4	
Trouble vestibulaire	
Grade 2	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %
Grade 3	Suspension du traitement 1 semaine. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable
Céphalées	
Grade 1	Poursuite du traitement
Grade 2	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %
Grade 3	Suspension du traitement 1 semaine. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable
Somnolence	
Grade 1	Poursuite du traitement
Grade 2	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %
Grade 3	Suspension du traitement 1 semaine. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable
Grade 4	Arrêt définitif du traitement. Hospitalisation. Exclusion de l'essai
Insomnie	
Grade 1	Poursuite du traitement.
Grade 2	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %. Possibilité de prescrire un hypnotique
Grade 3	
Sécheresse des muqueuses	
Grade 1	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %
Grade 2	Suspension du traitement 1 semaine. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable
Grade 3	Arrêt définitif du traitement. Hospitalisation. Exclusion de l'essai
Anxiété	
Grade 1	Poursuite du traitement.
Grade 2	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %
Grade 3	Arrêt définitif du traitement. Hospitalisation. Exclusion de l'essai
Grade 4	
Idées délirantes	

Grade 2	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %
Grade 3	Suspension du traitement 1 semaine. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable
Grade 4	Arrêt définitif du traitement. Hospitalisation. Exclusion de l'essai
Dépression	
Grade 1	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %
Grade 2	Suspension du traitement 1 semaine. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable
Grade 3	Arrêt définitif du traitement. Hospitalisation. Exclusion de l'essai
Grade 4	
Euphorie	
Grade 1	Poursuite du traitement.
Grade 2	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %
Grade 3	Arrêt définitif du traitement. Hospitalisation. Exclusion de l'essai
Hallucinations	
Grade 1	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %
Grade 2	Suspension du traitement 1 semaine. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable
Grade 3	
Grade 4	Arrêt définitif du traitement. Hospitalisation. Exclusion de l'essai
Irritabilité	
Grade 1	Poursuite du traitement
Grade 2	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %
Grade 3	Suspension du traitement 1 semaine. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable et après avis psychiatrique
Psychose	
Grade 1	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %
Grade 2	Suspension du traitement 1 semaine. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable et après avis psychiatrique
Grade 3	Arrêt définitif du traitement. Hospitalisation. Exclusion de l'essai
Grade 4	
Idées suicidaires ou tentative de suicide	
Quelque soit le grade	Arrêt définitif du traitement. Consultation psychiatrique. Hospitalisation si risque suicidaire modéré à élevé. Exclusion de l'essai
AVC, syndrome coronarien aigu	
Quelque soit le grade	Arrêt définitif du traitement. Hospitalisation si symptomatique. Exclusion de l'essai
Fatigue	
Grade 1	Poursuite du traitement.

Grade 2	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %
Grade 3	Suspension du traitement 1 semaine. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable
Vision trouble	
Grade 1	Poursuite du traitement
Grade 2	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %
Grade 3	Suspension du traitement 1 semaine. Consultation ophtalmologique. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable et en l'absence de contre-indication après avis ophtalmologique
Grade 4	Arrêt définitif du traitement. Consultation ophtalmologique. Exclusion de l'essai
Douleur oropharyngée	
Grade 1	Poursuite du traitement
Grade 2	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %
Grade 3	Suspension du traitement 1 semaine. Reprise à la plus faible posologie si disparition de l'effet indésirable
Écoulement nasal	
Grade 1	Poursuite du traitement
Grade 2	Poursuite du traitement. Diminution de posologie de 50 %

TRAITEMENTS ET PROCEDURES ASSOCIE(E)S

19. TRAITEMENTS ASSOCIÉS AUTORISÉS

Tous les médicaments, sauf ceux qui sont interdits, seront autorisés pour les soins du patient.

La dose et la durée des médicaments corticostéroïdes et antalgiques seront décidées par chaque investigateur en fonction de l'état clinique du patient.

20. TRAITEMENTS INTERDITS

La liste ci-dessous regroupe l'ensemble des traitements interdits pendant la durée de participation et de suivi de l'essai :

- traitements **immunosuppresseurs autres que les corticostéroïdes**. Si l'ajout de traitement immunosuppresseur est nécessaire à la prise en charge du patient, celui-ci sera considéré comme sorti d'étude.
- **cannabis** sous quelque forme que ce soit, partielle ou totale.
- **utilisation d'un nouvel antalgique**, qui n'était pas prescrit avant la visite d'inclusion, durant le suivi pour les douleurs pour lesquelles le patient participe à cette étude.
- **traitements anticancéreux** du fait du risque de diminution de l'exposition au médicament pouvant conduire à l'échec thérapeutique ou à l'augmentation de l'exposition conduisant à l'augmentation du risque toxique (notamment les thérapies ciblées orales, l'hormonothérapie, les taxanes, l'immunothérapie,...). La liste des interactions connues est disponible dans le rapport du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO) de décembre 2021 (52).

Si un traitement concomitant interdit est administré à un patient pendant l'étude, tous les examens prévus dans l'étude doivent être effectués.

21. DÉROULEMENT DE LA RECHERCHE

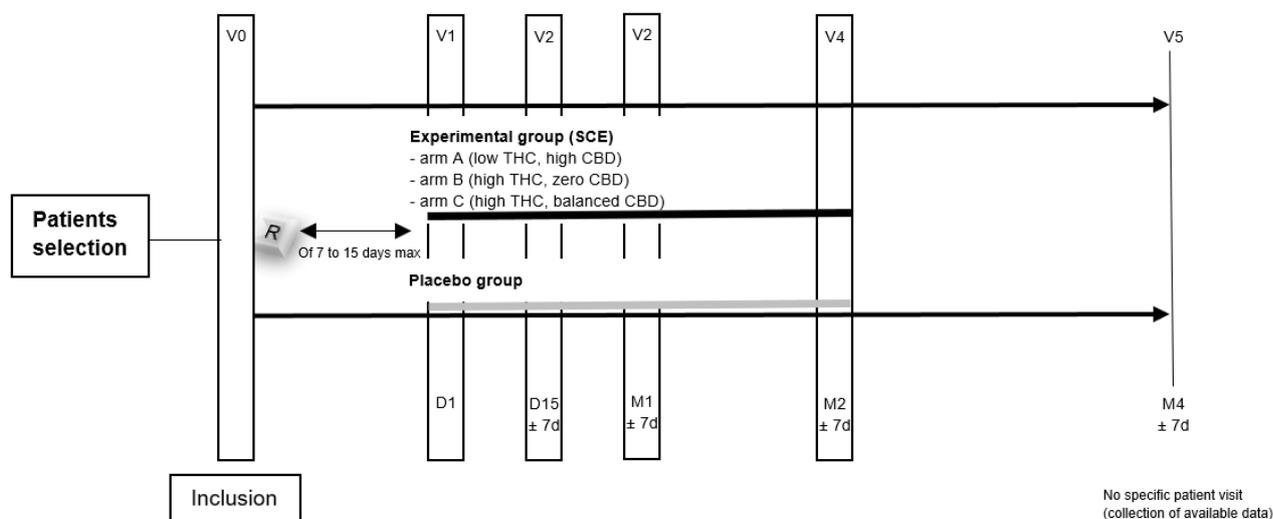
1. CALENDRIER DE LA RECHERCHE

Durée prévue de participation des personnes et description de la chronologie et de la durée de toutes les périodes de la recherche.

- Durée de la période d'inclusion :

- Durée de participation de chaque participant :

- Durée totale de la recherche (durée de la période d'inclusion + durée de participation) :



R	Randomization
—	Standardized cannabis extracts (SCE), 1 dose twice by day
—	Placebo, 1 dose twice by day
→	Duration of follow-up

11. TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT

	Pré-inclusion J-30 à J1	V1 J1	V2 J15±5jours	V3 M1±5jours	EOT M2±7jours	EOS M3±7jours
Critères d'inclusion / exclusion	X					
Information du patient	X					
Signature du consentement	X					
Randomisation	X					
Caractéristiques démographiques		X				
Histoire médicale du LES		X				
Thérapeutiques préalables et concomitantes	X	X				
Examen clinique	X	X	X	X	X	



Test de grossesse urinaire	X	X	X	X	X	
INTERVENTION						
Délivrance des ESC / placebo		X	X	X		
Compliance des ESC / placebo			X	X		
Administration supervisée du traitement		X	X	X		
SUIVI BIOLOGIQUE						
Numération Formule Sanguine, plaquettes		X	X	X	X	X
Fonction rénale		X	X	X	X	X
Protéinurie, créatininurie sur échantillon		X	X	X	X	X
Culot urinaire (hématurie, leucocyturie)		X	X	X	X	X
Fonction hépatique		X	X	X	X	X
Glycémie		X	X	X	X	X
CRP		X	X	X	X	X
Anticorps anti ADN natif		X	X	X	X	X
Concentrations sériques des cytokines		X	X	X	X	X
Expression du récepteur de type 2 aux CB		X	X	X	X	X
Concentrations sériques des principaux EC		X	X	X	X	X
EFFICACITE						
EVA douleur	X	X	X	X	X	X
Score SLEDAI	X	X	X	X	X	X
LEQoL		X	X	X	X	X
EQ-5D EVA		X	X	X	X	X
SF-36		X	X	X	X	X
PHARMACOCINETIQUE						
Concentrations sériques des cannabinoïdes*		X	X	X	X**	
EVALUATION DE LA SECURITE						
Effets indésirables		X	X	X	X	X

EC : endocannabinoïdes (N-arachidonylethanolamide [AEA] ou anandamide, 2-arachidonoyl glycerol [2-AG], palmilethanolamide [PEA])

*Deux prélèvements sanguins seront réalisés : base (avant administration) + pic (2h après l'administration)

** A la visite de fin d'étude, 1 seul prélèvement sera réalisé

12. VISITE DE PRE-INCLUSION (J-30 A J1)

1. Recueil du consentement

Lors de la visite de pré-inclusion, le médecin investigateur informe le participant et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du participant dans le cadre d'une recherche et vérifie les critères d'éligibilité.

Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement est alors remis au participant par le médecin investigateur. Après cette séance d'information, le participant dispose d'un délai de réflexion du temps de la consultation. Si le participant donne son accord de participation, ce dernier et l'investigateur inscrivent leurs noms et prénoms en clair, datent et signent le formulaire de consentement. Celui-ci doit être signé AVANT LA REALISATION DE TOUT EXAMEN CLINIQUE OU PARACLINIQUE NECESSITE PAR LA RECHERCHE.

Le patient inclus bénéficiera d'un bilan sanguin afin de vérifier ses critères d'inclusions. Si le patient a déjà bénéficié d'un bilan daté de moins d'un mois permettant de répondre aux critères d'inclusion, la visite d'inclusion pourra se faire en même temps que la visite de pré-inclusion.

2. Déroulement de la visite

La visite de pré-inclusion est assurée par le médecin investigateur. La visite de pré-inclusion a lieu entre 30 jours et au plus tard 0 jours avant la visite d'inclusion. Avant tout examen lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit du participant (ou de son représentant légal le cas échéant). Sera réalisé à cette visite un examen clinique, un test de grossesse urinaire pour les femmes en âge de procréer, et un bilan sanguin.

13. VISITE D'INCLUSION J1

1. Recueil du consentement

Lors de la visite d'inclusion, le médecin investigateur informe le participant et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du participant dans le cadre d'une recherche et vérifie les critères d'éligibilité.

Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement est alors remis au participant par le médecin investigateur. Après cette séance d'information, le participant dispose d'un délai de réflexion du temps de la consultation. Si le participant donne son accord de participation, ce dernier et l'investigateur inscrivent leurs noms et prénoms en clair, datent et signent le formulaire de consentement. Celui-ci doit être signé AVANT LA REALISATION DE TOUT EXAMEN CLINIQUE OU PARACLINIQUE NECESSITE PAR LA RECHERCHE.

2. Déroulement de la visite

Sera réalisé à cette visite un examen clinique, le remplissage des scores de l'étude et un prélèvement sanguin, la randomisation, l'attribution et l'administration du traitement. Un prélèvement sera à nouveau réalisé 2 heures après l'administration du traitement. Une carte patient sera remise au patient après la randomisation.

14. VISITES DE SUIVI

1. Visites V2 à J15±5 jours, V3 à M1±5 jours

Au cours d'une consultation, réalisation de :

- Examen clinique et test de grossesse urinaire,
- Numération formule sanguine, fonctions rénale et hépatique, protéine C-réactive, glycémie
- Protéinurie, créatininurie sur échantillon, culot urinaire
- Cytokines,
- Concentrations sériques des principaux endocannabinoïdes
- Expression des récepteurs CB2 à la surface des cellules immunitaires,
- Concentration sérique en cannabinoïdes avant la prise de traitement et 2h après,
- Score SLEDAI, EQ-5D, LEQoL, SF-36, EVA,
- Dispensation du traitement.

2. Visite EOT à M2±7 jours (End Of Treatment)

Au cours d'une consultation, réalisation de :

- Examen clinique et test de grossesse urinaire,
- Numération formule sanguine, fonctions rénale et hépatique, protéine C-réactive, glycémie
- Protéinurie, créatininurie sur échantillon, culot urinaire
- Cytokines
- Concentrations sériques des principaux endocannabinoïdes

- Expression des récepteurs CB2 à la surface des cellules immunitaires,
- Concentration sérique en cannabinoïdes,
- Score SLEDAI, EQ-5D, LEQoL, SF-36, EVA,

3. Visite EOS à M3±7 jours (End Of Study)

Au cours d'une consultation, réalisation de :

- Numération formule sanguine, fonctions rénale et hépatique, protéine C-réactive, glycémie
- Protéinurie, créatininurie sur échantillon, culot urinaire
- Cytokines,
- Concentrations sériques des principaux endocannabinoïdes
- Expression des récepteurs CB2 à la surface des cellules immunitaires,
- Score SLEDAI, EQ-5D, LEQoL, SF-36, EVA,

15. VISITE DE FIN DE LA RECHERCHE

La visite de fin de recherche correspond à la visite End of Study. Il n'est pas prévu de période d'exclusion à l'issue de la recherche.

22. ABANDON ET RETRAIT DE CONSENTEMENT

Le participant qui souhaite abandonner ou retirer son consentement de participation à la recherche (comme il est en droit de le faire à tout moment), n'est plus suivi dans le cadre du protocole, mais doit faire l'objet de la meilleure prise en charge possible compte tenu de son état de santé et de l'état des connaissances du moment.

Un abandon est une décision d'un participant inclus de faire valoir son droit d'interrompre sa participation à une recherche, à tout moment au cours du suivi, sans qu'elle n'encoure aucun préjudice de ce fait et sans avoir à se justifier.

L'investigateur doit identifier si possible la cause de l'abandon et évalue s'il est possible de recueillir la variable sur laquelle porte le critère de jugement principal au moment de l'abandon. Les abandons de recherche doivent être notifiés rapidement au centre investigateur coordonnateur et au promoteur par fax. Les raisons et la date d'abandon doivent être documentées dans le cahier d'observation.

L'investigateur demandera au participant s'il autorise l'utilisation des données recueillies dans le cadre de la recherche.

Les patients n'ayant pas bénéficié du traitement à l'étude jusqu'à la fin du suivi seront remplacés par une nouvelle inclusion.

Un retrait de consentement est une décision d'un participant de revenir sur sa décision de participer à une recherche et de faire valoir son droit d'annuler son consentement éclairé, à tout moment au cours du suivi et sans qu'il n'encoure aucun préjudice de ce fait et sans avoir à se justifier.

Lorsqu'un participant retire son consentement de participation à la recherche, l'investigateur doit contacter le centre investigateur coordonnateur et le centre de méthodologie et de gestion des données et le promoteur. Conformément à l'art. L1122-1 du CSP, les données déjà collectées resteront acquises au promoteur.

Si la patient refuse l'exploitation des données initialement acquise, celles-ci seront pas analysées, et les échantillons sanguins de la collection seront détruits.

23. RÈGLES D'ARRÊT DE LA RECHERCHE

Fin de la recherche ou arrêt prévu de la recherche : terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche (cf. Articles L.1123-11 ; R.1123-59 du Code de Santé Publique) aussi appelé dernière visite du dernier participant inclus dans la recherche.

Cette définition est proposée par défaut dans le cadre de la Loi de Santé Publique. Toute autre définition doit être mentionnée dans le protocole.

Lorsque la recherche a atteint son terme prévu (arrêt prévu), la fin de la recherche doit être déclarée à l'ANSM dans un délai de 90 jours.

Arrêt anticipé de la recherche : la recherche clinique est arrêtée (définitivement) de façon anticipée. C'est le cas, notamment, lorsque le promoteur décide :

- De ne pas commencer la recherche malgré l'obtention de l'autorisation de l'ANSM et de l'avis favorable d'un CPP ;
- De ne pas reprendre la recherche après l'avoir interrompu temporairement ou après sa suspension par l'ANSM.

Lorsque la recherche est arrêtée (définitivement) de façon anticipée, la fin de la recherche doit être déclarée à l'ANSM dans un délai de 15 jours en indiquant les raisons qui motivent cet arrêt.

Arrêt temporaire de la recherche (cf. Article R.1123-55 du CSP ; Arrêté MS-HPS (article 4)) : l'arrêt temporaire d'une recherche clinique consiste en :

- L'arrêt de l'inclusion de nouvelles personnes dans cette recherche;
- Et/ou l'arrêt de l'administration du produit testé, le cas échéant, à tout ou partie des personnes déjà incluses dans la recherche ;
- Et/ou l'arrêt de la pratique des actes prévus par le protocole de la recherche.

Toute décision du promoteur d'interrompre temporairement la recherche doit faire l'objet d'une information immédiate à l'ANSM et au CPP concerné et dans un second temps et dans un délai maximum de 15 jours calendaires suivant la date de cette interruption, d'une demande d'autorisation de modification substantielle concernant cet arrêt temporaire soumise à l'ANSM et d'une demande d'avis au CPP concerné.

Définir les règles d'arrêt définitif ou temporaire de la participation d'une personne à la recherche ou d'une partie ou de la totalité de la recherche.

Décrire les modalités et le calendrier de recueil et de documentation de l'arrêt/abandon/exclusion (date, raisons et circuit d'information).

Décrire les modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant.

Décrire les modalités de la prise en charge médicale des personnes (examen de suivi, analyses complémentaires, modalités de suivi...) prévues en cas de :

- arrêt prématuré du traitement/de la stratégie/de la procédure et en cas d'exclusion de la recherche,

- participant perdu de vue,

- retrait de consentement,

- abandon de la recherche,

- déviations majeures au protocole (aspects réglementaires, critères d'éligibilité, critère de jugement principal, ...).

24. CONTRAINTES LIÉES À LA RECHERCHE ET INDEMNISATION ÉVENTUELLE DES PARTICIPANTS

Le patient au cours de cette étude ne peut participer à aucun autre essai clinique interventionnel, mais peut participer à des études observationnelles ou de type soin courant. Il n'y a pas de période d'exclusion dans cette étude.

Le participant est informé et accepte que la conduite de véhicule n'est pas autorisée compte-tenu d'un surrisque d'accidents corporels liés à la conduite de véhicules sous THC.

Le participant est informé qu'il existe un risque de majoration des effets dépressifs de l'alcool sur le système nerveux central et d'augmentation de l'incidence des effets indésirables liés aux cannabinoïdes en cas de consommation concomitante d'alcool avec le traitement.

25. COLLECTION D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES

2. ANALYSES SANGUINES STANDARDS

Des prélèvements sanguins seront collectés à chaque visite (V1, V2, V3, V4) avant la prise orale des ESC, pour les dosages suivants :

- 1 tube EDTA de 4 ml minimum pour la NFS et glycémie
- 2 tubes héparinate de lithium 4 ml minimum pour le dosage de l'urée sanguine, créatinine sanguine, bilirubine totale, ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, gamma GT,
- 1 tube sec de 5 ml minimum pour le dosage des anticorps anti ADN natif

3. ANALYSES PHARMACOLOGIQUES E, T IMMUNOLOGIQUES

Des prélèvements sanguins de...ml seront collectés, dans un tube..., avant la prise orale des ESC ou placebo et deux heures après, à J1, J15, M1 et M2 (8 au total par patient).

Chaque échantillon sera marqué et envoyé à température ambiante dans les 48 heures au laboratoire de toxicologie et de médecine légale du Centre de Biologie et Recherche en Santé du CHU de Limoges. Le prélèvement de sérum sera centrifugé, aliquoté (1 x...ml pour le laboratoire de toxicologie et 1 x...ml pour le laboratoire d'immunologie) et congelé au CBRS. Tous les prélèvements seront stockés au CBRS à -80°C. Pour les analyses immunologiques, les concentrations sériques des cytokines et l'expression des récepteurs de type 2 aux cannabinoïdes seront mesurées utilisant une technique validée de... sous la responsabilité du Professeur Marie-Odile JAUBERTEAU-MARCHAN, et pour les analyses pharmacologiques, uniquement après la levée d'aveugle de l'étude, les concentrations sériques en cannabinoïdes des patients traités par ESC seront mesurées utilisant... sous la responsabilité du Professeur Franck SAINT-MARCOUX.

Objectifs de la constitution de la collection : étude des facteurs pronostiques immunologiques et d'un potentiel effet immunomodulateur des cannabinoïdes dans le LES.

Il est prévu 3 collections, de sérum, de PBMC et d'ADN, provenant de sang total. Les visites concernées par ces collections sont M0 et M3.

Les tubes à prélever seront donc les suivants :

- 2 tubes secs de 7 ml (sérum) : 10 min de centrifugation à 2000 rpm - congélation à -80°C
- 2 tubes EDTA de 7 ml (PBMC) : séparation des lymphocytes (Ficoll) - congélation à -80°C
- 2 tubes EDTA de 7 ml (ADN) : extraction d'ADN - congélation à -80°C

Les tubes seront anonymisés et étiquetés avec les informations suivantes : nom du protocole, date de prélèvement, numéro de patient et année de naissance.

Les échantillons seront conservés à la fin de l'étude, et rattachés à la collection DC-2010-1074 : Maladies auto-immunes systémiques, située au laboratoire d'immunologie et immunogénétique (CHU de Limoges - Hôpital Dupuytren - 2 avenue Martin Luther King - 87000 LIMOGES), sous la responsabilité du Pr Marie Odile Jauberteau (autorisation en Annexe 11), dans le cadre de la recherche « étude des facteurs pronostiques immunologiques et d'un potentiel effet immunomodulateur des cannabinoïdes dans le LES ».

Cette collection est réalisée conformément à la réglementation, et déclarée auprès des instances.

26. GESTION DES ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES ET DES FAITS NOUVEAUX

1. DEFINITIONS

Événement indésirable (article R1123-46 du code de la santé publique)

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Effet indésirable (article R1123-46 du code de la santé publique)

Événement indésirable survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, lorsque cet événement est lié à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Événement ou effet indésirable grave (article R1123-46 du code de la santé publique et guide ICH E2B)

Tout événement ou effet indésirable qui :

- Entraîne la mort,
- Met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- Nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- Provoque une incapacité ou un handicap important ou durable,
- Se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale,
- Ou tout événement considéré médicalement grave,

et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

L'expression « mise en jeu du pronostic vital » est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'événement indésirable.

Effet indésirable inattendu (article R1123-46 du code de la santé publique)

- Pour les recherches portant sur un médicament, effet indésirable inattendu : tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concorde pas avec les informations de référence sur la sécurité mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit ou dans la brochure pour l'investigateur lorsque le produit n'est pas autorisé.
- Pour les recherches portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro, effet indésirable inattendu : tout effet du dispositif dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concordent pas avec les informations de référence figurant respectivement dans la notice d'instruction ou dans la notice d'utilisation du dispositif lorsque celui-ci fait l'objet d'un marquage CE, et dans le protocole ou la brochure pour l'investigateur lorsqu'il ne fait pas l'objet d'un tel marquage.
- Pour les autres recherches impliquant la personne humaine, effet indésirable inattendu : tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche

Fait nouveau (article R1123-46 du code de la santé publique)

- Toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires.
- Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection: tout effet indésirable grave.

16. DESCRIPTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES ATTENDUS

Les événements indésirables graves attendus dans le cadre du protocole sont les suivants :

- Poussée lupique dont les atteintes d'organes répondent aux critères de la classification SLEDAI (notamment des atteintes rénale ou neurologique) et du consensus international de 2011 de la *Lupus Foundation of America* (53)
 - Pancréatite aiguë
 - Episode psychotique aigu
 - Episode dépressif caractérisé majeur
 - Idées suicidaires avec tentative de suicide
 - Accident vasculaire cérébral ischémique
 - Syndrome coronarien aigu
-
- *Liés à la prise en charge expérimentale (selon le document de référence: RCP, notice d'utilisation du DM, ...),*
 - *Liés à la recherche (médicaments auxiliaires, examen nécessaire ...),*
 - *Liés à l'évolution de la maladie (décès dû à la maladie, rechute...),*
 - *Liés aux actes pratiqués, méthodes/techniques employées pour les besoins de la recherche,*

Tout événement indésirable grave ne figurant ni dans la liste des événements attendus ni dans la dernière version du document de référence est qualifié d'inattendu.

27. CONDUITE À TENIR PAR L'INVESTIGATEUR EN CAS D'ÉVÉNEMENT INDESIRABLE, DE FAIT NOUVEAU OU DE GROSSESSE

1. RECUEIL DES EVENEMENTS INDESIRABLES (EVI)

Dès la signature du consentement, l'investigateur est responsable du recueil de tous les événements indésirables. Il rapporte tous les événements indésirables graves et non graves (EVI biologiques et cliniques) qui surviennent entre la signature du consentement et la fin de participation du patient ou la fin de recueil des événements indésirables, dans le cahier d'observation.

Ces événements indésirables seront évalués à chaque visite au cours de l'étude par un interrogatoire et lors de l'examen clinique du patient.

Exception au recueil :

Les circonstances suivantes ne seront pas à recueillir :

- Admission pour raison sociale ou administrative,
- Hospitalisation prédéfinie par le protocole,
- Hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant la recherche,

17. NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES (EVIG), DES EVENEMENTS INDESIRABLES D'INTERET ET DES FAITS NOUVEAUX

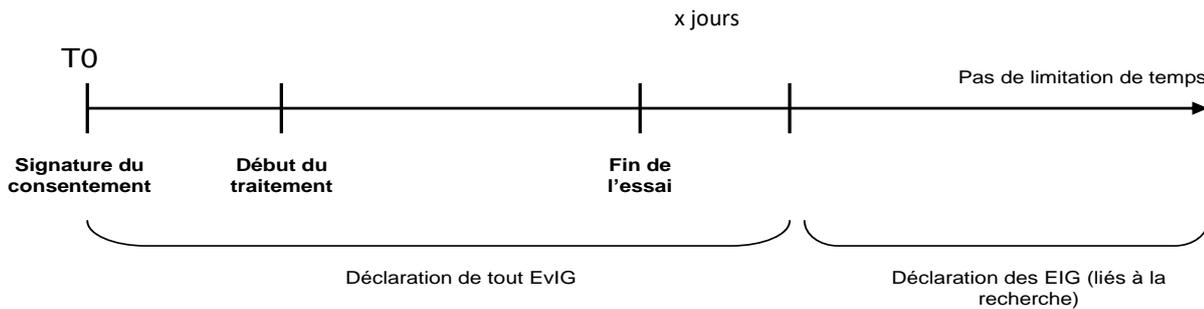
Les événements indésirables d'intérêt, déterminants pour l'évaluation de la sécurité et qui doivent être notifiés par l'investigateur, doivent être définis au préalable. Leur définition intègre les résultats d'analyses anormaux déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes-

L'investigateur évalue chaque événement indésirable au regard de sa gravité. La gradation de la sévérité se fera à partir d'une échelle prédéfinie.

L'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai à compter du jour où il en a connaissance, tout événement indésirable grave (EvIG) ou tout événement indésirable d'intérêt, s'il survient :

- À partir de la date de signature du consentement,
- Pendant toute la durée de suivi du patient prévue par la recherche,
- Jusqu'à X jours (**à définir entre l'unité de vigilance et l'investigateur**) après la fin du suivi du participant prévue par la recherche,

Si l'investigateur prend connaissance d'un événement indésirable grave, dont il suspecte un lien de causalité avec la recherche, survenant après la fin de l'essai clinique chez un participant qu'il a traité, il en informe le promoteur sans délai.



Exception à la notification sans délai [A adapter au protocole par l'unité de vigilance, en accord avec l'investigateur]:

Elle doit être argumentée et les EvIG ne faisant pas l'objet d'une notification sans délai doivent être listés.

Ces EvIG seront notifiés au promoteur dans un délai approprié (*indiquer le délai*) au promoteur et saisis dans le cahier d'observation.

L'investigateur doit documenter au mieux l'événement, en donner si possible, le diagnostic médical. L'investigateur doit s'assurer que les informations pertinentes de suivi soient communiquées au promoteur dès que possible.

L'investigateur doit transmettre, en plus du formulaire de notification des EvIG, les copies des résultats de laboratoire ou des comptes rendus d'examen ou d'hospitalisation renseignant l'événement indésirable grave, y compris les résultats négatifs pertinents **sans omettre de rendre ces documents anonymes** et d'inscrire l'identifiant unique du patient.

L'investigateur doit suivre le patient ayant présenté un EvIG jusqu'à sa résolution, sa stabilisation à un niveau jugé par lui comme médicalement acceptable ou le retour à l'état antérieur, même si le patient a arrêté la procédure de la recherche. Un complément d'information concernant l'évolution de l'événement, si elle n'est pas mentionnée dans le premier rapport, sera envoyé au promoteur par l'investigateur.

L'investigateur et le promoteur doivent évaluer, indépendamment l'un de l'autre, le lien de causalité entre l'événement indésirable grave, les traitements expérimentaux, les traitements associés et la recherche.

Tous les événements indésirables graves pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables graves.

L'investigateur doit notifier tout fait nouveau dont il a connaissance au promoteur.

Remarque : En accord avec les articles R1413-67 (et suivant) et L1413-14, le promoteur rappelle que tout professionnel de santé ou tout représentant légal d'établissement de santé, d'établissement ou de service médico-social qui constate une infection nosocomiale ou un événement indésirable grave lié à des soins le déclare au directeur général de l'Agence régionale de santé. **Cette déclaration est indépendante de la déclaration des EvIG au promoteur.**

18. NOTIFICATION DES GROSSESSES

La survenue d'une grossesse dans la période ou au décours immédiat d'une recherche, ne constitue pas un EvIG. Cependant, si une femme débute une grossesse dans le cadre de la recherche ou dans certains cas (à définir) si c'est son compagnon qui participe à la recherche (médicament pouvant avoir un impact sur la lignée séminale de l'homme/sécrétion dans le sperme), la grossesse doit être notifiée selon les mêmes modalités qu'un EvIG car elle fera l'objet d'un suivi particulier jusqu'à son issue.

Pour cela, l'investigateur informe le service de vigilance du promoteur grâce au formulaire de déclaration d'une grossesse.

L'investigateur doit suivre la patiente jusqu'au terme de la grossesse ou de son interruption et en notifier l'issue au promoteur. Toute anomalie constatée sur le fœtus ou l'enfant doit être notifiée. Toute interruption volontaire de grossesse (IVG), interruption médicale de grossesse (IMG) ou fausse couche doit faire l'objet d'une notification de grossesse, et si un critère de gravité est présent, elle doit faire l'objet d'une notification d'EvIG. S'il s'agit d'une exposition paternelle, l'investigateur doit obtenir l'accord de la parturiente pour recueillir les informations sur la grossesse.

19. TABLEAU RECAPITULATIF DU CIRCUIT DE NOTIFICATION PAR TYPE D'ÉVÉNEMENT

TYPE D'ÉVÉNEMENT	MODALITES DE NOTIFICATION	DELAI DE NOTIFICATION AU PROMOTEUR
Événement indésirable non grave	Dans le cahier d'observation	Pas de notification au promoteur
Événement indésirable grave ou événement d'intérêt (si applicable)	Formulaire de déclaration d'EIG initiale + Follow up si nécessaire + recueil dans le cahier d'observation	Notification sans délai au promoteur
Fait nouveau	Rapport écrit	Notification sans délai au promoteur
Grossesse	Formulaire de déclaration d'une grossesse	Dès confirmation de la grossesse

Coordonnées de l'unité de vigilance du promoteur pour les notifications

CHU de Limoges / UVEC :

Tél : 05 55 05 67 43

Fax : 05 19 76 18 16

Courriel : uvec@chu-limoges.fr

20. DECLARATION PAR LE PROMOTEUR DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES INATTENDUS, DES FAITS NOUVEAUX ET AUTRES EVENEMENTS

Le promoteur évalue si l'effet indésirable grave est attendu ou inattendu en se basant sur la liste des événements indésirables graves attendus décrits dans le paragraphe 10.2 du protocole et sur le document de référence tel que défini dans le protocole.

L'unité de vigilance précise ici, quel est le document de référence pour l'analyse du caractère inattendu⁸.

⁸ Mohiuddin M, Blyth FM, Degenhardt L, Di Forti M, Eccleston C, Haroutounian S, et al. General risks of harm with cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine possibly relevant to patients receiving these for pain management: an overview of systematic reviews. *Pain*. 1 juill 2021;162(Suppl 1):S80-96.

Le promoteur/l'unité de vigilance déclare selon les délais en vigueur les informations de sécurité aux autorités compétentes et au CPP selon les exigences réglementaires spécifique à chaque type d'essai. S'agissant d'une étude portant sur un médicament, le promoteur/l'unité de vigilance enregistre dans la base de données EudraVigilance tous les effets indésirables graves inattendus.

Dans le cas d'une recherche en insu, le promoteur déclare les EIG inattendus à l'ANSM après avoir levé l'insu.

Tableau récapitulatif des déclarations par type d'étude

Type d'étude et type d'Evl	Déclaration aux autorités compétentes (EMA, ANSM...)	Délai de déclaration initiale	Délai du follow up
Médicament : SUSAR	X	- décès ou mise en jeu du pronostic vital : sans délai -autre critère : max 15 j	Max 8j

Le promoteur/l'unité de vigilance déclare sans délai les faits nouveaux survenus au cours de la recherche :

- À l'ANSM,
- Au Comité de Protection des Personnes,
- Au directeur général de l'Agence Régionale de Santé (si applicable : voir 10.5).

Le promoteur et l'investigateur prennent les mesures urgentes appropriées. Le promoteur en informe l'autorité compétente, le comité de protection des personnes et l'ARS (si applicable).

11.4 RAPPORT ANNUEL DE SECURITE

Article R1123-61 du code de la santé publique.

Pour les recherches de catégorie 1, à la date anniversaire de la première inclusion, le promoteur rédige un rapport de sécurité comprenant :

- La liste des effets indésirables graves susceptibles d'être liés au(x) traitement(s) expérimental(aux) de la recherche incluant les effets graves attendus et inattendus, survenus dans l'essai concerné pendant la période couverte par le rapport,
- Une analyse concise et critique de la sécurité des participants se prêtant à la recherche.
- Les tableaux de synthèse de tous les effets indésirables graves survenus dans l'essai concerné depuis le début de la recherche

Ce rapport est envoyé à l'ANSM et au CPP dans les 60 jours suivant la date anniversaire de l'autorisation de la recherche/la première inclusion.

12. ASPECTS STATISTIQUES

28. CALCUL DE LA TAILLE D'ÉTUDE

En supposant une puissance de 90 %, un taux d'erreur de type I de 5 % bilatéral et en anticipant un taux d'abandon extrême de 10 %, patients (... par groupe) serait suffisant pour montrer une différence ponctuelle entre les groupes dans le changement de l'EVA de la douleur à 2 mois, sur la base d'un écart type commun pour l'EVA de la douleur entre la ligne de base et 2 mois de 16. La différence minimale considérée comme importante pour le patient atteint d'un LES sur l'amélioration de sa douleur chronique au cours du suivi a été estimée à une diminution de -15.8 mm sur une EVA de 100

mm (SD 16.0, 95 % CI [-21.5 à -10.1]) (54), comparable à ce qui est observé pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (55).

Des patients supplémentaires pourraient être randomisés pour prendre en compte les cas potentiels d'absence d'administration de toute dose du médicament à l'étude afin d'atteindre la taille finale de... patients.

29. STATISTIQUES EMPLOYÉES

Le principe de l'ITT sera appliqué. Néanmoins, les participants qui retireraient leur consentement à la participation à l'étude seront écartés, comme l'exige la législation française.

Le nombre de participants ayant des données manquantes pour chaque variable d'intérêt sera indiqué.

Préciser et détailler le type d'analyse (en intention de traiter, sous traitement, ...).

Décrire les tests statistiques envisagés, leur justification et leurs seuils de significativité.

Définir et décrire les variables prises en compte pour l'analyse.

Décrire l'analyse descriptive de l'ensemble de la population et par groupe de traitement.

Décrire les participants inclus dans l'analyse et leurs caractéristiques.

Décrire comment seront effectuées les comparaisons entre groupes de traitement/stratégie/procédure.

Déterminer le risque d'erreur.

Préciser où seront analysées les données, par qui et avec quel(s) logiciel(s).

Etablir le calendrier des analyses intermédiaires.

Définir les critères statistiques d'arrêt de la recherche.

Décrire les modalités de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides.

30. ANALYSE DE LA SÉCURITÉ

L'analyse se fera sur les participants ayant reçu au moins une dose du traitement expérimental.

L'incidence des événements indésirables en fonction de leur causalité, de leur gravité, de leur intensité, sera présentée par bras (si nécessaire, test du Chi² ou est exact de Fisher).

L'incidence des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ou une modification de posologie sera comparée entre les bras. Les événements indésirables liés aux arrêts de traitements seront présentés.

Les événements indésirables seront décrits selon les différents niveaux hiérarchiques de la classification MedDRA (dernière version au moment du gel de la base).

Les événements indésirables survenus entre la signature du consentement et la première administration du traitement expérimental seront listés par bras.

Les résultats de l'analyse de la sécurité seront présentés suivant les recommandations du Consort Harms.

Un plan d'analyse détaillé sera défini et fera l'objet d'une validation par le Conseil Scientifique de l'étude. Les modifications ultérieures devront intervenir avant la levée d'insu sur la base de données et seront systématiquement validées par le Conseil Scientifique.

31. DROITS D'ACCÈS AUX DONNÉES ET DOCUMENTS SOURCE

1. ACCES AUX DONNEES

L'acceptation de la participation au protocole implique que les investigateurs mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

21. DONNEES SOURCE

Ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, relatif aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une recherche et nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche. Les documents dans lesquels les données sources sont enregistrées sont appelés les documents sources.

Pour cette étude, les documents sources sont les suivants :

- Dossier Médical (DM) des patients
- Le cahier d'observation
- Les scores remplis par les patients

32. CONFIDENTIALITÉ DES DONNÉES

Conformément aux dispositions législatives en vigueur, les personnes ayant un accès direct aux données source prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

La codification des sujets sera la suivante : la première lettre du nom et la première lettre du prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro compris entre 01 et 30, attribué par ordre d'inclusion des sujets.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

33. CONTRÔLE ET ASSURANCE QUALITÉ

1. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données doivent être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible. Le cahier d'observation est électronique.

22. CONTROLE QUALITE

Un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur visite de façon régulière chaque centre investigateur, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Lors de ces visites, les éléments contrôlés par l'ARC moniteur dépendent du niveau de monitoring défini dans le plan de monitoring lequel est basé sur le risque (participant, logistique, impact, ressources). Cette revue portera sur :

- Respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies,
- Qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents source (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc,...).

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

34. GESTION DES DONNÉES

Le Data Management sera réalisé au CEBIMER et repose sur l'utilisation du logiciel Ennov Clinical de la société Ennov (www.ennov.com). Ennov Clinical est un logiciel de gestion de bases de données cliniques, utilisant une base de données ORACLE. La base de données est hébergée sur un serveur dédié au Cebimer au CHU de Limoges dans les locaux sécurisés de la DSI. Les données saisies sont sauvegardées en temps réel. Une sauvegarde quotidiennement de la base de données est effectuée selon la procédure interne mise en place à la DTSI. Le niveau de Data Management retenu pour ce protocole est le niveau A. Ce niveau de Data Management repose sur les étapes suivantes :

Conception de la base de données :

La base de données est réalisée à partir d'un CRF finalisé transmis par le chef de projet en amont du démarrage des inclusions.

La base de données est créée à l'aide du logiciel Ennov Clinical et est le reflet du CRF.

Un CRF annoté est produit par le Data Manager et validé par un biostatisticien du CEBIMER.

Validation des Données (PVD), corrections évidentes (SEC) et paramétrage des contrôles de cohérence :

Un PVD spécifique à l'étude est rédigé par le Data Manager.

Une liste des corrections évidentes (SEC) autorisées pourra être définie avec l'investigateur. Ces SEC reposent sur des contrôles de cohérence qui devront donc être listés dans le PVD.

La mise en place de pré-tests s'exécutant à la saisie des données pourra être faite, en accord avec l'investigateur et son équipe. Ces pré-tests sont également fléchés dans le PVD.

Le paramétrage des tests et la validation des tests débutent après validation du PVD par le biostatisticien pour les tests concernant les critères d'inclusion, l'objectif principal et les objectifs secondaires. L'ensemble du PVD est validé par l'investigateur.

Le PVD sera archivé avec les documents de l'étude.

Tous les tests de cohérence définis dans le PVD sont paramétrés sous Ennov Clinical via le module CStest.

Le périmètre de paramétrage des tests et la validation des tests sont définis dans le tableau suivant :

Périmètre de paramétrage des tests et validation des tests

Test de la base de données avant passage en production :

Lorsque la base est fonctionnelle après un test par l'équipe investigatrice, et que la lettre de feu vert a été émise par le chef de projet, la base est passée « production » par le Data Manager.

Les identifiants de connexion sont envoyés aux personnes désignées sur la liste de délégation des tâches de l'étude.

Saisie des données :

Les données seront saisies online (via internet) après s'être connecté à la base de données en suivant le lien <https://ufrcb.chu-limoges.fr/CSOnline/> avec un nom d'utilisateur et un mot de passe spécifique à chaque utilisateur, et lui donnant certains droits de visualisation et de modification suivant son profil pour l'étude concernée.

CSOnline, module de saisie en ligne des données est intégré à Ennov Clinical. La saisie se fait en mode SSL (sécurisé) jusqu'à 128 bits, directement par un navigateur Internet (ex : Internet Explorer®), les données transmises étant cryptées. L'historique de chaque donnée (avec l'ensemble des modifications, le nom de l'utilisateur et la date de modification) peut être visualisée (AuditTrail).

Le logiciel Ennov Clinical respecte la norme 21 CFR Part 11 de la Food and Drug Administration, ainsi que la norme concernant la sécurité des systèmes informatisés. Les données peuvent être imprimées et verrouillées à tout moment, suivant les droits de l'utilisateur.

En concertation avec l'investigateur, des tableaux de suivi des patients de chaque centre peuvent être mis à disposition des investigateurs et être accessible via CSEXPOnline qui est un module accessible directement depuis CSOnline. Ces tables sont mises à disposition et permettront des tris mais ne devront en aucun cas être exploitées par les investigateurs en dehors du cadre défini au protocole (éventuelles analyses intermédiaires, analyse finale).

Codage des données :

Le codage des événements indésirables sera effectué par l'UVEC sous Ennov Clinical, grâce à un module d'auto-encodage (CSCoder). Les verbatims non codés automatiquement le seront manuellement, puis l'ensemble du codage sera validé par un vigilant de l'UVEC.

Le codage des Evénements Indésirables se fait en utilisant le Dictionnaire MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) avec la dernière version à jour.

Le Dictionnaire MedDRA® permet de coder les Evénements Indésirables des patients selon 5 niveaux de précision.

Le Niveau 1, le plus large est le SOC pour System Organ Class.

Le Niveau 2 est le HLGTL pour High Level Group Term.

Le Niveau 3 est le HLT pour High Level Term.

Le Niveau 4 est le PT pour Preferred Term

Le Niveau 5, le plus bas niveau du dictionnaire, est le LLT pour Low Level Term.

Pour ce protocole, l'export des données de codage descendra jusqu'au niveau Low Level Term.

L'ensemble des Evénements Indésirables ainsi codé sera réconcilié avec les Evénements Indésirables Graves déclarés au niveau de l'UVEC régulièrement en cours d'étude(si nécessaire), en fin d'étude et avant la revue des données en aveugle.. La réconciliation sera effectuée en parallèle par l'UVEC et le CEBIMER. Les discordances feront l'objet de queries.

Validation des données :

Les tests de cohérence paramétrés et définis dans le PVD sont exécutés sous Ennov Clinical via le module CSTest.

Les données permettant de répondre à l'objectif principal sont obligatoires. L'utilisation d'un code de données manquantes (ND, NA) pourra être toléré sur ces données, sous réserve d'une justification de la non obtention de cette donnée par l'investigateur.

Tous les contrôles de cohérence renvoyant une discordance de données, hors cadre des éventuelles corrections évidentes et code de données manquantes tolérés, donneront lieu à émission de queries.

Les queries seront transmises en ligne et devront être corrigées par l'investigateur ou une personne qu'il désignera dans la liste de délégation des tâches.

L'émission de queries pourra également être faite par un ARC moniteur désigné par le promoteur. Ces queries devront être corrigées par l'investigateur ou une personne qu'il désignera dans la liste de délégation des tâches.

L'ensemble des données et des queries devront être revues par l'investigateur du centre qui donnera son accord sur la qualité des données collectées en signant électroniquement les CRFs de son centre au niveau du tableau d'avancement général sous CSOnline.

Réconciliation :

La réconciliation des données entre la base des EI/EIG du Cebimer et les bases des EIG, Evénements d'intérêt et grossesse de l'UVEC porte sur

- L'exactitude pour les colonnes :
 - o Evolution,
 - o Date de début
 - o Date de fin

- Causalité
- Sévérité
- La cohérence pour la colonne nom PT

Si des incohérences sont détectées entre les deux bases, des queries sont émises par le Data Manager. Une fois la réconciliation terminée et avant la revue des données, le vigilant et le Data Manager signent un formulaire retraçant les éléments manquants liés à la réconciliation.

Revue des données :

La revue des données se tiendra peu de temps après la LPLV (Last Patient Last Visit) et doit porter sur des données validées ou pouvant justifier de leur raison de non validation. Le Data Manager préparera le document support de revue des données.

Gel de la base de données :

La base pourra être gelée après correction de toutes les queries, signatures des CRFs et revue des données en aveugle par un comité de revue des données, composé de l'investigateur principal, du méthodologiste, du biostatisticien et du vigilant (si nécessaire), du chef de projet et du Data Manager. Un formulaire de gel de base devra attester de l'autorisation de l'investigateur principal de ne plus modifier les données.

Export des données :

Une fois saisies, les données peuvent être exportées au format SAS, SPSS, EXCEL, TXT et XML, soit une fois l'ensemble des données nettoyées ou lors de rapports intermédiaires et ce au moyen du module CSExport de Ennov Clinical. Les exports pour rapports intermédiaires sont soumis à certaines règles et décharges dans le cas d'utilisation des données pour lesquelles l'étape de validation des données n'a pu avoir lieu.

35. AUDIT ET INSPECTION

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le [promoteur et](#) indépendantes des personnes menant la recherche. Il a pour objectif de vérifier la sécurité des participants et le respect de leurs droits, le respect de la réglementation applicable et la fiabilité des données

Une inspection peut également être diligentée par une autorité compétente (ANSM pour la France ou EMA dans le cadre d'un essai européen par exemple).

L'audit, aussi bien que l'inspection, pourront s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur en ce qui concerne un audit et à l'autorité compétente pour une inspection de la recherche.

36. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET RÉGLEMENTAIRES

Le promoteur et l'(es) investigateur(s) s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. E6 du 9 novembre 2016 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net>).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'(es) investigateur(s) s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) de **nom du CPP (catégories 1 et 2)** et l'autorisation de l'ANSM (catégorie 1).

Le CHU de Limoges, promoteur de cette recherche, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile auprès de **nom de la société d'assurance** conformément aux dispositions du code de la santé publique.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au CEBIMER dans le respect de la loi n°2018-493 sur la protection des données personnelles et portant modification de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006, mise à jour le 21 juillet 2016. Le *nom de la structure responsable du traitement des données* a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

Si applicable :

- Cette recherche est enregistrée dans la base européenne EudraCT sous le n° numéro enregistrement
- Cette recherche est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>
- Après la recherche, la conservation de la collection d'échantillons biologiques sera déclarée au ministre chargé de la recherche et au directeur de l'Agence Régionale de Santé (et soumise au CPP pour avis si changement de finalité de recherche).

Modifications au protocole

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et, le cas échéant, une autorisation de l'ANSM.

Les modifications non substantielles, c'est à dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, sont communiquées au CPP à titre d'information.

Toutes les modifications sont validées par le promoteur, et par tous les intervenants de la recherche concernés par la modification, avant soumission au CPP et, le cas échéant, à l'ANSM. Cette validation peut nécessiter la réunion de tout comité constitué pour la recherche.

Toutes les modifications au protocole doivent être portées à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

Toute modification qui modifie la prise en charge des participants ou les bénéficiaires, risques et contraintes de la recherche fait l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

37. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNÉES RELATIFS À LA RECHERCHE

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés par l'investigateur conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

- **Pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche** (recherches portant sur des médicaments, des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ou recherches ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1 du code de la santé publique),
 - o Le protocole et les modifications éventuelles au protocole

- Les cahiers d'observation (copies)
- Les dossiers source des participants ayant signé un consentement
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
- **Pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche**
 - L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage. Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

38. RAPPORT FINAL

Dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche ou son interruption, un rapport final sera établi et signé par le promoteur et l'investigateur. Ce rapport sera tenu à la disposition de l'autorité compétente. Le promoteur transmettra au CPP et, le cas échéant, à l'ANSM les résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport final dans un délai d'un an après la fin de la recherche.

39. REGLES RELATIVES À LA PUBLICATION

1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

L'analyse des données fournies par les centres investigateurs est réalisée par l'ARC du service de Médecine Interne. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente.

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur principal et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

L'investigateur principal s'engage à mettre à disposition du public les résultats de la recherche aussi bien négatifs et non concluants que positifs.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des participants dans la recherche et des biostatisticiens ayant participé à la recherche, des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche et la participation éventuelle du laboratoire *nom du laboratoire pharmaceutique* / la source de financement. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (*The Uniform Requirements for Manuscripts* de l'ICMJE, avril 2010).

23. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PARTICIPANTS

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les participants sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

40. CESSIION DES DONNÉES

La gestion des données est assurée par *nom de la structure*. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* sept 2021;17(9):515-32.
2. Wolfe F, Petri M, Alarcón GS, Goldman J, Chakravarty EF, Katz RS, et al. Fibromyalgia, systemic lupus erythematosus (SLE), and evaluation of SLE activity. *J Rheumatol.* janv 2009;36(1):82-8.
3. Colangelo KJ, Pope JE, Peschken C. The minimally important difference for patient reported outcomes in systemic lupus erythematosus including the HAQ-DI, pain, fatigue, and SF-36. *J Rheumatol.* oct 2009;36(10):2231-7.
4. Chehab G, Carnarius H, Schneider M. What matters for lupus patients? *Presse Medicale Paris Fr* 1983. juin 2014;43(6 Pt 2):e197-207.
5. Di Franco M, Guzzo MP, Spinelli FR, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Conti F, et al. Pain and systemic lupus erythematosus. *Reumatismo.* 6 juin 2014;66(1):33-8.
6. Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol.* mars 2019;15(3):137-52.
7. Kwok SK, Seo SH, Ju JH, Park KS, Yoon CH, Kim WU, et al. Lupus enteritis: clinical characteristics, risk factor for relapse and association with anti-endothelial cell antibody. *Lupus.* 2007;16(10):803-9.
8. Kozora E, Ellison MC, West S. Depression, fatigue, and pain in systemic lupus erythematosus (SLE): relationship to the American College of Rheumatology SLE neuropsychological battery. *Arthritis Rheum.* 15 août 2006;55(4):628-35.
9. Waldheim E, Elkan AC, Pettersson S, van Vollenhoven R, Bergman S, Frostegård J, et al. Health-related quality of life, fatigue and mood in patients with SLE and high levels of pain compared to controls and patients with low levels of pain. *Lupus.* oct 2013;22(11):1118-27.
10. Drenkard C, Bao G, Dennis G, Kan HJ, Jhingran PM, Molta CT, et al. Burden of systemic lupus erythematosus on employment and work productivity: data from a large cohort in the southeastern United States. *Arthritis Care Res.* juin 2014;66(6):878-87.
11. Gordon C, Isenberg D, Lerstrøm K, Norton Y, Nikai E, Pushparajah DS, et al. The substantial burden of systemic lupus erythematosus on the productivity and careers of patients: a European patient-driven online survey. *Rheumatol Oxf Engl.* déc 2013;52(12):2292-301.
12. Somers TJ, Kurakula PC, Criscione-Schreiber L, Keefe FJ, Clowse MEB. Self-efficacy and pain catastrophizing in systemic lupus erythematosus: relationship to pain, stiffness, fatigue, and psychological distress. *Arthritis Care Res.* sept 2012;64(9):1334-40.
13. Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ.* 7 juill 2001;323(7303):13-6.
14. Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JLR. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med Malden Mass.* nov 2009;10(8):1353-68.

15. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2011;72(5):735-44.
16. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 23 juin 2015;313(24):2456-73.
17. De Vita MJ, Moskal D, Maisto SA, Ansell EB. Association of Cannabinoid Administration With Experimental Pain in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1 nov 2018;75(11):1118-27.
18. Iannuccelli C, Spinelli FR, Guzzo MP, Priori R, Conti F, Ceccarelli F, et al. Fatigue and widespread pain in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: symptoms of the inflammatory disease or associated fibromyalgia? *Clin Exp Rheumatol*. déc 2012;30(6 Suppl 74):117-21.
19. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. sept 1997;40(9):1725.
20. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. août 2012;64(8):2677-86.
21. Hassett AL, Cone JD, Patella SJ, Sigal LH. The role of catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. nov 2000;43(11):2493-500.
22. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017.
23. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. oct 2018;159(10):1932-54.
24. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain*. 1 juill 2021;162(Suppl 1):S45-66.
25. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubbs RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. janv 2006;45(1):50-2.
26. Navarini L, Bisogno T, Mozetic P, Piscitelli F, Margiotta DPE, Basta F, et al. Endocannabinoid system in systemic lupus erythematosus: First evidence for a deranged 2-arachidonoylglycerol metabolism. *Int J Biochem Cell Biol*. juin 2018;99:161-8.
27. Oparina NY, Delgado-Vega AM, Martinez-Bueno M, Magro-Checa C, Fernández C, Castro RO, et al. PXX locus in systemic lupus erythematosus: fine mapping and functional analysis reveals novel susceptibility gene ABHD6. *Ann Rheum Dis*. mars 2015;74(3):e14.
28. Jalil BA, Qualls CR, Cabacungan RJ, Sibbitt WL, Gibb JJ, Noronha LE, et al. Medical Nonadherence, Cannabis Use, and Renal Outcome in Systemic Lupus Erythematosus. *bioRxiv* [Internet]. 2018; Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/early/2018/08/15/389973>

29. Katz-Talmor D, Kivity S, Blank M, Katz I, Perry O, Volkov A, et al. Cannabidiol Treatment in a Murine Model of Systemic Lupus Erythematosus Accelerates Proteinuria Development. *Isr Med Assoc J IMAJ*. déc 2018;20(12):741-5.
30. McCarthy EM, Smith S, Lee RZ, Cunnane G, Doran MF, Donnelly S, et al. The association of cytokines with disease activity and damage scores in systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatol Oxf Engl*. sept 2014;53(9):1586-94.
31. Godsell J, Rudloff I, Kandane-Rathnayake R, Hoi A, Nold MF, Morand EF, et al. Clinical associations of IL-10 and IL-37 in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 6 oct 2016;6:34604.
32. Ishida H, Muchamuel T, Sakaguchi S, Andrade S, Menon S, Howard M. Continuous administration of anti-interleukin 10 antibodies delays onset of autoimmunity in NZB/W F1 mice. *J Exp Med*. 1 janv 1994;179(1):305-10.
33. Llorente L, Richaud-Patin Y, García-Padilla C, Claret E, Jakez-Ocampo J, Cardiel MH, et al. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. août 2000;43(8):1790-800.
34. Ismail M, Khawaja G. Study of cannabinoid receptor 2 Q63R gene polymorphism in Lebanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. nov 2018;37(11):2933-8.
35. Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaître O, Francès C, Le Guern V, Lioté F, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann Rheum Dis*. nov 2013;72(11):1786-92.
36. Collins A, Lendrem D, Wason J, Tarn J, Howard-Tripp N, Bodewes I, et al. Revisiting the JOQUER trial: stratification of primary Sjögren's syndrome and the clinical and interferon response to hydroxychloroquine. *Rheumatol Int*. sept 2021;41(9):1593-600.
37. Joyce CR, Zutshi DW, Hrubes V, Mason RM. Comparison of fixed interval and visual analogue scales for rating chronic pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 14 août 1975;8(6):415-20.
38. Castellano-Rioja E, Giménez-Espert MDC, Soto-Rubio A. Lupus Erythematosus Quality of Life Questionnaire (LEQoL): Development and Psychometric Properties. *Int J Environ Res Public Health*. 20 nov 2020;17(22).
39. Wang SL, Hsieh E, Zhu LA, Wu B, Lu LJ. Comparative Assessment of Different Health Utility Measures in Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Rep*. 21 août 2015;5:13297.
40. Stoll T, Gordon C, Seifert B, Richardson K, Malik J, Bacon PA, et al. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. août 1997;24(8):1608-14.
41. Freynhagen R, Tölle TR, Gockel U, Baron R. The painDETECT project - far more than a screening tool on neuropathic pain. *Curr Med Res Opin*. juin 2016;32(6):1033-57.
42. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. mars 2018;49:12-9.

43. Sihota A, Smith BK, Ahmed SA, Bell A, Blain A, Clarke H, et al. Consensus-based recommendations for titrating cannabinoids and tapering opioids for chronic pain control. *Int J Clin Pract.* août 2021;75(8):e13871.
44. Bhaskar A, Bell A, Boivin M, Briques W, Brown M, Clarke H, et al. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *J Cannabis Res.* 2 juill 2021;3(1):22.
45. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage.* févr 2010;39(2):167-79.
46. Millar SA, Stone NL, Bellman ZD, Yates AS, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2019;85(9):1888-900.
47. ANSM. Formation en ligne à la prescription et à la dispensation de médicaments à base de cannabis à usage médical 2021.
48. Frey BM, Frey FJ. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin Pharmacokinet.* août 1990;19(2):126-46.
49. Penzak SR, Formentini E, Alfaro RM, Long M, Natarajan V, Kovacs J. Prednisolone pharmacokinetics in the presence and absence of ritonavir after oral prednisone administration to healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 15 déc 2005;40(5):573-80.
50. Yamaori S, Ebisawa J, Okushima Y, Yamamoto I, Watanabe K. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. *Life Sci.* 11 avr 2011;88(15-16):730-6.
51. Wilson-Morkeh H, Al-Abdulla A, Sien L, Mohamed H, Youngstein T. Important drug interactions exist between cannabidiol oil and commonly prescribed drugs in rheumatology practice. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 janv 2020;59(1):249-51.
52. GPCO. Evaluation des interactions médicamenteuses ou autres interactions entre le cannabis à usage médical (CBD seul, THC seul et association de CBD/THC) avec les traitements suivants utilisés dans le cancer [Internet]. 2021 déc. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/04/12/20221412-rapport-gpco-evaluation-des-interactions-cannabis-a-usage-medical.pdf>
53. Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcón GS, Belmont HM, Brey RL, Brunetta P, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus.* avr 2011;20(5):453-62.
54. Colangelo KJ, Pope JE, Peschken C. The minimally important difference for patient reported outcomes in systemic lupus erythematosus including the HAQ-DI, pain, fatigue, and SF-36. *J Rheumatol.* oct 2009;36(10):2231-7.
55. Wolfe F, Michaud K. Assessment of pain in rheumatoid arthritis: minimal clinically significant difference, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *J Rheumatol.* août 2007;34(8):1674-83.

41.

ANNEXES

MODALITES D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENT

Article L1122-1-1

Aucune recherche mentionnée au 1° de [l'article L. 1121-1](#) ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli par écrit, après que lui a été délivrée l'information prévue à [l'article L. 1122-1](#). Lorsqu'il est impossible à la personne concernée d'exprimer son consentement par écrit, celui-ci peut être attesté par la personne de confiance prévue à [l'article L. 1111-6](#), par un membre de la famille ou, à défaut, par un des proches de la personne concernée, à condition que cette personne de confiance, ce membre ou ce proche soit indépendant de l'investigateur et du promoteur.

Aucune recherche mentionnée au 2° de l'article L. 1121-1 ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre, éclairé et exprès.

Article L1122-1-2

En cas de recherches impliquant la personne humaine à mettre en œuvre dans des **situations d'urgence** qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, lorsqu'il est requis, le protocole présenté à l'avis du comité mentionné à [l'article L. 1123-1](#) peut prévoir que le consentement de cette personne n'est pas recherché et que seul est sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance mentionnée à [l'article L. 1111-6](#) dans les conditions prévues à [l'article L. 1122-1-1](#), s'ils sont présents. Le protocole peut prévoir une dérogation à cette obligation dans le cas d'une urgence vitale immédiate qui est appréciée par ce comité. L'intéressé ou, le cas échéant, les membres de la famille ou la personne de confiance mentionnée à l'article L. 1111-6 sont informés dès que possible et leur consentement, lorsqu'il est requis, leur est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche. Ils peuvent également s'opposer à l'utilisation des données concernant la personne dans le cadre de cette recherche.

Article L1122-1-3

En cas de recherches impliquant la personne humaine mentionnées au 2° de [l'article L. 1121-1](#) dont les exigences méthodologiques ne sont pas compatibles avec le recueil du consentement dans les conditions prévues au deuxième alinéa de [l'article L. 1122-1-1](#), le protocole présenté à l'avis du comité de protection des personnes concerné peut prévoir que ce **consentement n'est pas recherché** et que **l'information** prévue à [l'article L. 1122-1](#) est **collective**.

Article L1122-2

Les **mineurs non émancipés**, les **majeurs protégés** ou les **majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement** et qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique reçoivent, lorsque leur participation à une recherche impliquant la personne humaine est envisagée, l'information prévue à [l'article L. 1122-1](#) adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur.

Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche impliquant la personne humaine est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation.

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine est effectuée sur un **mineur non émancipé**, le consentement, lorsqu'il est requis, est donné par **les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale**. Toutefois, ce consentement peut être donné par le seul titulaire de l'exercice de l'autorité parentale présent, sous réserve du respect des conditions suivantes :

- la recherche ne comporte que des risques et des contraintes minimales ;
- le mineur ne se prête pas à la recherche à titre de volontaire sain ;

-l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités.

Lorsqu'une personne mineure se prêtant à une recherche devient majeure dans le cours de sa participation, la confirmation de son consentement est requise après délivrance d'une information appropriée.

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine est effectuée sur une **personne mineure** ou **majeure sous tutelle**, l'autorisation est donnée par son **représentant légal** et, si le comité mentionné à [l'article L. 1123-1](#) considère que la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, par le conseil de famille s'il a été institué, ou par le juge des tutelles.

Une personne faisant l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice ne peut être sollicitée aux fins de participer à une recherche impliquant la personne humaine.

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine est effectuée sur une **personne majeure sous curatelle**, le consentement est donné **par l'intéressé assisté par son curateur**. Toutefois, si la personne majeure sous curatelle est sollicitée en vue de sa participation à une recherche dont le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère qu'elle comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, le juge des tutelles est saisi aux fins de s'assurer de l'aptitude à consentir du majeur. En cas d'inaptitude, le juge prend la décision d'autoriser ou non la recherche impliquant la personne humaine.

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine satisfaisant aux conditions édictées par [l'article L. 1121-8](#) est envisagée sur une **personne majeure hors d'état d'exprimer son consentement** et ne faisant pas l'objet d'une mesure de protection juridique, l'autorisation est donnée par la **personne de confiance** prévue à l'article [L. 1111-6](#), à défaut de celle-ci, par la famille, ou, à défaut, par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables. L'intéressé est informé dès que possible et son consentement lui est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche s'il retrouve sa capacité à consentir. Toutefois, si le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère que la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, l'autorisation est donnée par le juge des tutelles.

Lorsqu'à la date de la fin de la recherche la personne mineure qui s'y est prêtée a acquis la capacité juridique, elle devient personnellement destinataire de toute information communiquée par l'investigateur ou le promoteur.

Conclusion

Le cannabis est une plante utilisée depuis des millénaires dans l'industrie, la médecine traditionnelle et pour ses effets psychotropes pour les rites religieux et chamaniques. Comme l'opium issu du pavot, son usage a été à plusieurs reprises interdits au cours de l'Histoire dans différentes sociétés et est classé comme produit stupéfiant au niveau international par la Convention sur les drogues narcotiques des Nations-Unies en 1961. Malgré la pénalisation de son usage, plus de 192 millions d'adultes utilisaient du cannabis dans le Monde en 2016, soit environ 3.9 % de la population mondiale adulte, faisant de cette drogue illicite celle la plus utilisée. Son usage est à la fois récréatif, mais aussi médical dont la proportion est croissante depuis les années 2000, jusqu'à plus de 30 % en Europe, soit une prévalence d'environ 6-7 habitants pour 100 000. A partir des années 1970s, avec l'identification des premiers phytocannabinoïdes issus du *Cannabis sativa*, la recherche scientifique s'est développée permettant de caractériser un système endocannabinoïde chez l'animal puis l'Homme dans les années 90s, système impliqué dans la régulation de nombreux processus physiologiques tels que certaines fonctions neurologiques (motricité, perception sensorielle, mémoire, régulation des émotions, fonctions exécutives), l'appétit, le sommeil, la nociception ou encore la réponse immunitaire.

Ces effets constatés dans des modèles animaux ont permis le développement de médicaments chez l'Homme pour traiter les douleurs en lien avec la spasticité de la sclérose en plaques, les nausées provoquées par les chimiothérapies ou encore l'épilepsie réfractaire. L'ensemble des données de la littérature, issues des modèles animaux, des méta-analyses d'essais cliniques randomisés chez l'Homme, sont en faveur d'un effet modéré de certains cannabinoïdes tels que le tétrahydrocannabinol et le cannabidiol pour le traitement de certains types de douleurs. Du fait de l'hétérogénéité des cannabinoïdes testés (qui le sont souvent en association), du type de douleur évalué (neuropathique, inflammatoire, nociceptive), des pathologies rattachées à ces syndromes douloureux, il est impossible de conclure à un effet global antalgique du fait du caractère singulier de chacune de situation. Le THC est bien connu pour ses effets psychotropes, moins pour ses effets antalgiques, et a longtemps occulté les effets antalgiques et immunomodulateurs potentiels des autres cannabinoïdes (tel que le cannabidiol), qui restent à ce jour insuffisamment caractérisés. Excepté dans la sclérose en plaques, les cannabinoïdes n'ont pratiquement pas été étudiés dans les maladies auto-immunes. La prévalence globale des maladies auto-immunes est estimée à 4.5 %, représentant la 4^{ème} cause d'invalidité professionnelle. Celle du lupus érythémateux systémique est de 32 pour 100 000 faisant de cette pathologie auto-immune la plus prévalente au Monde. De plus, la prévalence de la douleur chronique est estimée à 65-80 % des patients lupiques, responsable d'une altération directe et indirecte de la qualité de vie. Actuellement, la prise en charge thérapeutique du syndrome douloureux chronique est limitée par le manque de moyens efficaces. Nous avons donc choisi d'étudier les effets antalgiques et potentiellement immunomodulateurs d'extraits standardisés de cannabis chez patients ayant un syndrome douloureux chronique en lien avec un lupus érythémateux systémique.

Un protocole d'essai clinique pilote, randomisé, en double aveugle a été rédigé et soumis à la direction de la recherche et de l'innovation du CHU de Limoges. Cette étude pourrait résulter en une meilleure prise en charge de la douleur, une amélioration de la qualité de vie et une réduction de la consommation d'antalgiques associés, par l'utilisation de d'extraits standardisés de cannabis chez des patients suivis pour un LES et souffrant d'un

syndrome douloureux chronique insuffisamment contrôlé par les thérapeutiques usuelles. Parmi les objectifs secondaires, une potentielle activité immunomodulatrice et/ou anti-inflammatoire de ces extraits de cannabis pourraient être observées pour cette pathologie auto-immune.

Références bibliographiques

1. Hall W, Stjepanović D, Caulkins J, Lynskey M, Leung J, Campbell G, et al. Public health implications of legalising the production and sale of cannabis for medicinal and recreational use. *Lancet*. 26 oct 2019;394(10208):1580-90.
2. Pertwee RG. Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;(168):1-51.
3. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 18 déc 1992;258(5090):1946-9.
4. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*. 29 juin 1995;50(1):83-90.
5. Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature*. 21 août 1997;388(6644):773-8.
6. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*. août 2004;10(4):434-41.
7. Plasse TF. Clinical use of dronabinol. *J Clin Oncol*. nov 1991;9(11):2079-80.
8. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 17 mai 2018;378(20):1888-97.
9. Mechoulam R, Braun P, Gaoni Y. A stereospecific synthesis of (-)-delta 1- and (-)-delta 1(6)-tetrahydrocannabinols. *J Am Chem Soc*. 16 août 1967;89(17):4552-4.
10. Di Marzo V, Fontana A. Anandamide, an endogenous cannabinomimetic eicosanoid: « killing two birds with one stone ». *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. juill 1995;53(1):1-11.
11. Li HL. An Archaeological and Historical Account of Cannabis in China. *Economic Botany*. 1974;28(4):437-48.
12. Savo V, La Rocca A, Caneva G, Rapallo F, Cornara L. Plants used in artisanal fisheries on the Western Mediterranean coasts of Italy. *J Ethnobiol Ethnomed*. 28 janv 2013;9:9.
13. Tang K, Struik PC, Yin X, Thouminot C, Bjelková M, Stramkale V, et al. Comparing hemp (*Cannabis sativa* L.) cultivars for dual-purpose production under contrasting environments. *Industrial Crops and Products*. 1 sept 2016;87:33-44.
14. Russo EB, Jiang HE, Li X, Sutton A, Carboni A, del Bianco F, et al. Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. *J Exp Bot*. 2008;59(15):4171-82.
15. Abel EL. *Marijuana: The First Twelve Thousand Years*. [Internet]. Springer. US, New York; 1980. Disponible sur: . <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-2189-5>

16. 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.
17. Dawson WR. Studies in the Egyptian Medical Texts—III. *The Journal of Egyptian Archaeology.* 1 juin 1934;20(1):41-6.
18. Passani A, Posarelli C, Sframeli AT, Perciballi L, Pellegrini M, Guidi G, et al. Cannabinoids in Glaucoma Patients: The Never-Ending Story. *J Clin Med.* 8 déc 2020;9(12).
19. Russo EB. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chem Biodivers.* août 2007;4(8):1614-48.
20. Hillig KW, Mahlberg PG. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *Am J Bot.* juin 2004;91(6):966-75.
21. Moreau JJ. Hashish and mental illness (1845). Raven Press. New York; 1973.
22. MacGillivray N. Sir William Brooke O'Shaughnessy (1808-1889), MD, FRS, LRCS Ed: Chemical pathologist, pharmacologist and pioneer in electric telegraphy. *J Med Biogr.* août 2017;25(3):186-96.
23. On the Preparations of the Indian Hemp, or Gunjah (Cannabis Indica), Their Effects on the Animal System in Health, and Their Utility in the Treatment of Tetanus and Other Convulsive Diseases. *Br Foreign Med Rev.* juill 1840;10(19):225-8.
24. Aldrich M. History of Therapeutic Cannabis. In: Mathre ML, éditeur. Cannabis in Medical Practice: a Legal, Historical and Pharmacological Overview of the Therapeutic use of Marijuana. Jefferson, NC, and London: McFarland & Co.; 1997. p. 35-55.
25. Lippincott, Grambo & Co. Extractum cannabis. 1851.
26. Bonnie RJ. The marijuana conviction: a history of marijuana prohibition in the United States. University Press of Virginia. Charlottesville; 1974.
27. Aggarwal SK, Carter GT, Sullivan MD, ZumBrunnen C, Morrill R, Mayer JD. Medicinal use of cannabis in the United States: historical perspectives, current trends, and future directions. *J Opioid Manag.* juin 2009;5(3):153-68.
28. Kors A.C, Peters E. Witchcraft in Europe, 400-1700: A Documentary History. University of Pennsylvania Press. Philadelphia; 2000.
29. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci.* 2016;7:19.
30. EMCDDA. An overview of cannabis potency in Europe.
31. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol.* août 2011;163(7):1344-64.
32. Haroutounian S, Gilron I, Belton J, Degenhardt L, Di Forti M, Finn DP, et al. Societal issues and policy implications related to the use of cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management. *Pain.* 1 juill 2021;162(Suppl 1):S110-6.

33. Roy-Byrne P, Maynard C, Bumgardner K, Krupski A, Dunn C, West II, et al. Are medical marijuana users different from recreational users? The view from primary care. *Am J Addict.* oct 2015;24(7):599-606.
34. Ayers JW, Caputi TL, Leas EC. The Need for Federal Regulation of Marijuana Marketing. *JAMA.* 11 juin 2019;321(22):2163-4.
35. DicoPolHis. Pourquoi la consommation de cannabis a-t-elle interdite ? In. (La Piqûre de rappel - épisode 6). Disponible sur: <https://dicopolhis.univ-lemans.fr/fr/dictionnaire/c/la-piqure-de-rappel-episode-6.html?search-keywords=cannabis>
36. Obradovic I. Le cannabis. 2022. (La Découverte).
37. Ware MA, Adams H, Guy GW. The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey. *Int J Clin Pract.* mars 2005;59(3):291-5.
38. Hazekamp A, Heerdink ER. The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol.* août 2013;69(8):1575-80.
39. Schauer GL, Roehler DR, Hoots BE. Self-Reported Medical and Nonmedical Cannabis Use: Results from the 2018 Behavioral Risk Factor Surveillance System in 14 States. *J Community Health.* août 2022;47(4):641-9.
40. Corroon J, Phillips JA. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3(1):152-61.
41. United Nations. Single Convention on Narcotic Drugs. New York United Nations; 1961.
42. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet.* 6 nov 2010;376(9752):1558-65.
43. Budney AJ, Roffman R, Stephens RS, Walker D. Marijuana dependence and its treatment. *Addict Sci Clin Pract.* déc 2007;4(1):4-16.
44. Obradovic I. La légalisation du cannabis aux États-Unis - Modèles de régulation et premier bilan. OFDT; 2021.
45. Lois d'État sur le cannabis médical [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncsl.org/research/health/state-medical-marijuana-laws.aspx>
46. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Les dérivés du cannabis à faible teneur en THC en Europe. Office des publications de l'Union européenne, Luxembourg.;
47. Bonn-Miller MO, Loflin MJE, Thomas BF, Marcu JP, Hyke T, Vandrey R. Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online. *JAMA.* 7 nov 2017;318(17):1708-9.
48. touteurope.eu. Les législations sur le cannabis dans l'Union européenne [Internet]. 2021 [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://www.touteurope.eu/societe/les-legislations-sur-le-cannabis-en-europe/#:~:text=Dans%20l'Union%20europ%C3%A9enne%2C%20les,emprisonnement%20dans%2017%20autres%20pays.>
49. Reda R, Moreau J B, Janvier C. Rapport d'étape sur le cannabis récréatif. Assemblée Nationale; 2021 mai.

50. Proposition de loi relative à la légalisation de la production, de la vente et de la consommation du cannabis sous le contrôle de l'Etat. [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b4746_proposition-loi
51. Mirelman D, Waissengrin B, Goldway N, Sharon H, Brill S, Wolf I. Use of medical cannabis: perceptions of Israeli oncologists. *Lancet Oncol.* avr 2019;20(4):475-7.
52. Reda R, Moreau J B, Janvier C. Rapport d'étape sur l'usage thérapeutique du cannabis. Assemblée Nationale; 2021.
53. McLellan A. Le rapport final du groupe de travail sur la légalisation et la réglementation du cannabis. Santé Canada; 2016 nov.
54. Cox C. The Canadian Cannabis Act legalizes and regulates recreational cannabis use in 2018. *Health Policy.* mars 2018;122(3):205-9.
55. NIH. Barriers to accessing cannabis-based products for medicinal use on NHS prescription. 2019 août.
56. Code de la Santé Publique. Article R5132-86 du Code de la Santé Publique [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000027516352/
57. Arrêté du 16 octobre 2020 fixant les spécifications des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi no 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020, les conditions de leur mise à disposition ainsi que les indications thérapeutiques ou situations cliniques dans lesquelles ils seront utilisés [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000042434518/2022-08-15/>
58. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SPH, Di Marzo V, Elphick MR, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev.* déc 2010;62(4):588-631.
59. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.* juin 2002;54(2):161-202.
60. Yang HY, Karoum F, Felder C, Badger H, Wang TC, Markey SP. GC/MS analysis of anandamide and quantification of N-arachidonoylphosphatidylethanolamides in various brain regions, spinal cord, testis, and spleen of the rat. *J Neurochem.* mai 1999;72(5):1959-68.
61. Croxford JL, Yamamura T. Cannabinoids and the immune system: Potential for the treatment of inflammatory diseases? *Journal of Neuroimmunology.* 1 sept 2005;166(1):3-18.
62. Showalter VM, Compton DR, Martin BR, Abood ME. Evaluation of binding in a transfected cell line expressing a peripheral cannabinoid receptor (CB₂): identification of cannabinoid receptor subtype selective ligands. *J Pharmacol Exp Ther.* sept 1996;278(3):989-99.
63. Starowicz K, Przewlocka B. Modulation of neuropathic-pain-related behaviour by the spinal endocannabinoid/endovanilloid system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 5 déc 2012;367(1607):3286-99.

64. Barrie N, Manolios N. The endocannabinoid system in pain and inflammation: Its relevance to rheumatic disease. *Eur J Rheumatol.* sept 2017;4(3):210-8.
65. Hanuš LO, Meyer SM, Muñoz E, Tagliabatella-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep.* 23 nov 2016;33(12):1357-92.
66. Turner CE, Elsohly MA, Boeren EG. Constituents of *Cannabis sativa* L. XVII. A review of the natural constituents. *J Nat Prod.* avr 1980;43(2):169-234.
67. Dewey WL. Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol Rev.* juin 1986;38(2):151-78.
68. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J Am Chem Soc.* 1 avr 1964;86(8):1646-7.
69. John M. McPartland DO M, MD EBR. Cannabis and Cannabis Extracts. *Journal of Cannabis Therapeutics.* 2001;1(3-4):103-32.
70. Carlini EA, Karniol IG, Renault PF, Schuster CR. Effects of marijuana in laboratory animals and in man. *Br J Pharmacol.* févr 1974;50(2):299-309.
71. Fairbairn JW, Pickens JT. Activity of cannabis in relation to its delta'-trans-tetrahydrocannabinol content. *Br J Pharmacol.* mars 1981;72(3):401-9.
72. Masur J, Karniol IG, Palermo Neto J. Cannabis sativa induces « winning » behaviour in previously « loser » rats. *J Pharm Pharmacol.* mars 1972;24(3):262.
73. Thomas A, Stevenson LA, Wease KN, Price MR, Baillie G, Ross RA, et al. Evidence that the plant cannabinoid Delta9-tetrahydrocannabinol is a cannabinoid CB1 and CB2 receptor antagonist. *Br J Pharmacol.* déc 2005;146(7):917-26.
74. Petitet F, Marin L, Doble A. Biochemical and pharmacological characterization of cannabinoid binding sites using [3H]SR141716A. *Neuroreport.* 29 févr 1996;7(3):789-92.
75. Bornheim LM, Kim KY, Li J, Perotti BY, Benet LZ. Effect of cannabidiol pretreatment on the kinetics of tetrahydrocannabinol metabolites in mouse brain. *Drug Metab Dispos.* août 1995;23(8):825-31.
76. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327-60.
77. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci.* oct 2009;30(10):515-27.
78. Cascio MG, Gauson LA, Stevenson LA, Ross RA, Pertwee RG. Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent alpha2-adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT1A receptor antagonist. *Br J Pharmacol.* janv 2010;159(1):129-41.
79. Borrelli F, Pagano E, Romano B, Panzera S, Maiello F, Coppola D, et al. Colon carcinogenesis is inhibited by the TRPM8 antagonist cannabigerol, a Cannabis-derived non-psychoactive cannabinoid. *Carcinogenesis.* déc 2014;35(12):2787-97.

80. Romano B, Borrelli F, Fasolino I, Capasso R, Piscitelli F, Cascio M, et al. The cannabinoid TRPA1 agonist cannabichromene inhibits nitric oxide production in macrophages and ameliorates murine colitis. *Br J Pharmacol*. mai 2013;169(1):213-29.
81. Howlett AC, Thomas BF, Huffman JW. The Spicy Story of Cannabimimetic Indoles. *Molecules*. 14 oct 2021;26(20).
82. Haubrich DR, Ward SJ, Baizman E, Bell MR, Bradford J, Ferrari R, et al. Pharmacology of pravadoline: a new analgesic agent. *J Pharmacol Exp Ther*. nov 1990;255(2):511-22.
83. Mulpuri Y, Marty VN, Munier JJ, Mackie K, Schmidt BL, Seltzman HH, et al. Synthetic peripherally-restricted cannabinoid suppresses chemotherapy-induced peripheral neuropathy pain symptoms by CB1 receptor activation. *Neuropharmacology*. 1 sept 2018;139:85-97.
84. Stebulis JA, Johnson DR, Rossetti RG, Burstein SH, Zurier RB. Ajulemic acid, a synthetic cannabinoid acid, induces an antiinflammatory profile of eicosanoids in human synovial cells. *Life Sci*. 7 nov 2008;83(19-20):666-70.
85. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 9 août 1990;346(6284):561-4.
86. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 2 sept 1993;365(6441):61-5.
87. Devane WA, Dysarz FA 3rd, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*. nov 1988;34(5):605-13.
88. Schlicker E, Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci*. nov 2001;22(11):565-72.
89. Griffin G, Fernando SR, Ross RA, McKay NG, Ashford ML, Shire D, et al. Evidence for the presence of CB2-like cannabinoid receptors on peripheral nerve terminals. *Eur J Pharmacol*. 19 nov 1997;339(1):53-61.
90. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. mars 1990;87(5):1932-6.
91. Glass M, Dragunow M, Faull RL. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience*. mars 1997;77(2):299-318.
92. Liu QR, Pan CH, Hishimoto A, Li CY, Xi ZX, Llorente-Berzal A, et al. Species differences in cannabinoid receptor 2 (CNR2 gene): identification of novel human and rodent CB2 isoforms, differential tissue expression and regulation by cannabinoid receptor ligands. *Genes Brain Behav*. juill 2009;8(5):519-30.
93. Núñez E, Benito C, Pazos MR, Barbachano A, Fajardo O, González S, et al. Cannabinoid CB2 receptors are expressed by perivascular microglial cells in the human brain: an immunohistochemical study. *Synapse*. 15 sept 2004;53(4):208-13.

94. Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carrière D, Carayon P, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem.* 15 août 1995;232(1):54-61.
95. Carlisle SJ, Marciano-Cabral F, Staab A, Ludwick C, Cabral GA. Differential expression of the CB2 cannabinoid receptor by rodent macrophages and macrophage-like cells in relation to cell activation. *Int Immunopharmacol.* janv 2002;2(1):69-82.
96. Lee SF, Newton C, Widen R, Friedman H, Klein TW. Downregulation of cannabinoid receptor 2 (CB2) messenger RNA expression during in vitro stimulation of murine splenocytes with lipopolysaccharide. *Adv Exp Med Biol.* 2001;493:223-8.
97. Zhang J, Hoffert C, Vu HK, Groblewski T, Ahmad S, O'Donnell D. Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models. *Eur J Neurosci.* juin 2003;17(12):2750-4.
98. Noe SN, Newton C, Widen R, Friedman H, Klein TW. Anti-CD40, anti-CD3, and IL-2 stimulation induce contrasting changes in CB1 mRNA expression in mouse splenocytes. *J Neuroimmunol.* 2 oct 2000;110(1-2):161-7.
99. Sim LJ, Hampson RE, Deadwyler SA, Childers SR. Effects of chronic treatment with delta9-tetrahydrocannabinol on cannabinoid-stimulated [35S]GTPgammaS autoradiography in rat brain. *J Neurosci.* 15 déc 1996;16(24):8057-66.
100. Savonenko AV, Melnikova T, Wang Y, Ravert H, Gao Y, Koppel J, et al. Cannabinoid CB2 Receptors in a Mouse Model of A β Amyloidosis: Immunohistochemical Analysis and Suitability as a PET Biomarker of Neuroinflammation. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129618.
101. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology.* 2004;47 Suppl 1:345-58.
102. Maccarrone M, Bari M, Battista N, Finazzi-Agrò A. Endocannabinoid degradation, endotoxic shock and inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* mars 2002;1(1):53-63.
103. Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. *Adv Pharmacol.* 2017;80:437-75.
104. Thomas A, Baillie GL, Phillips AM, Razdan RK, Ross RA, Pertwee RG. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol.* mars 2007;150(5):613-23.
105. Ben-Shabat S, Fride E, Sheskin T, Tamiri T, Rhee MH, Vogel Z, et al. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *Eur J Pharmacol.* 17 juill 1998;353(1):23-31.
106. Anand U, Pacchetti B, Anand P, Sodergren MH. Cannabis-based medicines and pain: a review of potential synergistic and entourage effects. *Pain Manag.* avr 2021;11(4):395-403.
107. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers.* août 2007;4(8):1770-804.

108. Dussy FE, Hamberg C, Luginbühl M, Schwerzmann T, Briellmann TA. Isolation of Delta9-THCA-A from hemp and analytical aspects concerning the determination of Delta9-THC in cannabis products. *Forensic Sci Int.* 20 avr 2005;149(1):3-10.
109. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol.* oct 1992;16(5):276-82.
110. Zgair A, Wong JC, Lee JB, Mistry J, Sivak O, Wasan KM, et al. Dietary fats and pharmaceutical lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabis-based medicines. *Am J Transl Res.* 2016;8(8):3448-59.
111. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2018;84(11):2477-82.
112. Birnbaum AK, Karanam A, Marino SE, Barkley CM, Remmel RP, Roslawski M, et al. Food effect on pharmacokinetics of cannabidiol oral capsules in adult patients with refractory epilepsy. *Epilepsia.* août 2019;60(8):1586-92.
113. Hunt CA, Jones RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacol Exp Ther.* oct 1980;215(1):35-44.
114. Johansson E, Norén K, Sjövall J, Halldin MM. Determination of delta 1-tetrahydrocannabinol in human fat biopsies from marijuana users by gas chromatography-mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* janv 1989;3(1):35-8.
115. Zendulka O, Dovrtělová G, Nosková K, Turjap M, Šulcová A, Hanuš L, et al. Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Curr Drug Metab.* 2016;17(3):206-26.
116. Sachse-Seeboth C, Pfeil J, Sehrt D, Meineke I, Tzvetkov M, Bruns E, et al. Interindividual variation in the pharmacokinetics of Delta9-tetrahydrocannabinol as related to genetic polymorphisms in CYP2C9. *Clin Pharmacol Ther.* mars 2009;85(3):273-6.
117. ANSM. Formation en ligne à la prescription et à la dispensation de médicaments à base de cannabis à usage médical 2021.
118. Alvarez JC, Simon N, Larabi IA, Ribot M, Derridj-Ait-Younes N, Hartley S. Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique entre la concentration sanguine de tétrahydrocannabinol et l'aptitude à conduire un véhicule chez des consommateurs occasionnels ou chroniques de cannabis. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* 2020;204(5):477-85.
119. Office Médical du Cannabis. Medicinal Cannabis Information brochure for doctors and pharmacists [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://english.cannabisbureau.nl/doctor-and-pharmacists/documents/leaflets/2019/05/20/doctor-information-leaflet>
120. Stella B, Baratta F, Della Pepa C, Arpicco S, Gastaldi D, Dosio F. Cannabinoid Formulations and Delivery Systems: Current and Future Options to Treat Pain. *Drugs.* sept 2021;81(13):1513-57.
121. Sarma ND, Wayne A, ElSohly MA, Brown PN, Elzinga S, Johnson HE, et al. Cannabis Inflorescence for Medical Purposes: USP Considerations for Quality Attributes. *J Nat Prod.* 24 avr 2020;83(4):1334-51.

122. Baratta F, Simiele M, Pignata I, Ravetto Enri L, D'Avolio A, Torta R, et al. Cannabis-Based Oral Formulations for Medical Purposes: Preparation, Quality and Stability. *Pharmaceuticals (Basel)*. 22 févr 2021;14(2).
123. Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. *Physiol Rev*. oct 2016;96(4):1593-659.
124. Maccarrone M, Guzmán M, Mackie K, Doherty P, Harkany T. Programming of neural cells by (endo)cannabinoids: from physiological rules to emerging therapies. *Nat Rev Neurosci*. déc 2014;15(12):786-801.
125. Basavarajappa BS, Nagre NN, Xie S, Subbanna S. Elevation of endogenous anandamide impairs LTP, learning, and memory through CB1 receptor signaling in mice. *Hippocampus*. juill 2014;24(7):808-18.
126. Griebel G, Pichat P, Beeské S, Leroy T, Redon N, Jacquet A, et al. Selective blockade of the hydrolysis of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol impairs learning and memory performance while producing antinociceptive activity in rodents. *Sci Rep*. 6 janv 2015;5:7642.
127. Morena M, Roozendaal B, Trezza V, Ratano P, Peloso A, Hauer D, et al. Endogenous cannabinoid release within prefrontal-limbic pathways affects memory consolidation of emotional training. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 23 déc 2014;111(51):18333-8.
128. Viveros MP, Marco EM, File SE. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacol Biochem Behav*. juin 2005;81(2):331-42.
129. Lim J, Igarashi M, Jung KM, Butini S, Campiani G, Piomelli D. Endocannabinoid Modulation of Predator Stress-Induced Long-Term Anxiety in Rats. *Neuropsychopharmacology*. avr 2016;41(5):1329-39.
130. Hungund BL, Vinod KY, Kassir SA, Basavarajappa BS, Yalamanchili R, Cooper TB, et al. Upregulation of CB1 receptors and agonist-stimulated [35S]GTPgammaS binding in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Mol Psychiatry*. févr 2004;9(2):184-90.
131. Hill MN, Miller GE, Ho WSV, Gorzalka BB, Hillard CJ. Serum endocannabinoid content is altered in females with depressive disorders: a preliminary report. *Pharmacopsychiatry*. mars 2008;41(2):48-53.
132. Heyman E, Gamelin FX, Goekint M, Piscitelli F, Roelands B, Leclair E, et al. Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans--possible implications for reward and depression. *Psychoneuroendocrinology*. juin 2012;37(6):844-51.
133. Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci*. avr 2006;29(4):225-32.
134. Turcotte C, Chouinard F, Lefebvre JS, Flamand N. Regulation of inflammation by cannabinoids, the endocannabinoids 2-arachidonoyl-glycerol and arachidonoyl-ethanolamide, and their metabolites. *J Leukoc Biol*. juin 2015;97(6):1049-70.
135. Berdyshev EV, Boichot E, Germain N, Allain N, Anger JP, Lagente V. Influence of fatty acid ethanolamides and delta9-tetrahydrocannabinol on cytokine and arachidonate release by mononuclear cells. *Eur J Pharmacol*. 9 juill 1997;330(2-3):231-40.

136. Di Marzo V, De Petrocellis L, Sepe N, Buono A. Biosynthesis of anandamide and related acylethanolamides in mouse J774 macrophages and N18 neuroblastoma cells. *Biochem J.* 15 juin 1996;316 (Pt 3)(Pt 3):977-84.
137. Di Marzo V, Bisogno T, De Petrocellis L, Melck D, Orlando P, Wagner JA, et al. Biosynthesis and inactivation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol in circulating and tumoral macrophages. *Eur J Biochem.* août 1999;264(1):258-67.
138. Matias I, Pochard P, Orlando P, Salzet M, Pestel J, Di Marzo V. Presence and regulation of the endocannabinoid system in human dendritic cells. *Eur J Biochem.* août 2002;269(15):3771-8.
139. Sancho R, Calzado MA, Di Marzo V, Appendino G, Muñoz E. Anandamide inhibits nuclear factor-kappaB activation through a cannabinoid receptor-independent pathway. *Mol Pharmacol.* févr 2003;63(2):429-38.
140. Maestroni GJM. The endogenous cannabinoid 2-arachidonoyl glycerol as in vivo chemoattractant for dendritic cells and adjuvant for Th1 response to a soluble protein. *FASEB J.* déc 2004;18(15):1914-6.
141. Alberich Jordà M, Rayman N, Tas M, Verbakel SE, Battista N, van Lom K, et al. The peripheral cannabinoid receptor Cb2, frequently expressed on AML blasts, either induces a neutrophilic differentiation block or confers abnormal migration properties in a ligand-dependent manner. *Blood.* 15 juill 2004;104(2):526-34.
142. Raborn ES, Marciano-Cabral F, Buckley NE, Martin BR, Cabral GA. The cannabinoid delta-9-tetrahydrocannabinol mediates inhibition of macrophage chemotaxis to RANTES/CCL5: linkage to the CB2 receptor. *J Neuroimmune Pharmacol.* juin 2008;3(2):117-29.
143. Chouinard F, Lefebvre JS, Navarro P, Bouchard L, Ferland C, Lalancette-Hébert M, et al. The endocannabinoid 2-arachidonoyl-glycerol activates human neutrophils: critical role of its hydrolysis and de novo leukotriene B4 biosynthesis. *J Immunol.* 1 mars 2011;186(5):3188-96.
144. Rouzer CA, Marnett LJ. Endocannabinoid oxygenation by cyclooxygenases, lipoxygenases, and cytochromes P450: cross-talk between the eicosanoid and endocannabinoid signaling pathways. *Chem Rev.* 12 oct 2011;111(10):5899-921.
145. Sardinha J, Kelly MEM, Zhou J, Lehmann C. Experimental cannabinoid 2 receptor-mediated immune modulation in sepsis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:978678.
146. Calignano A, La Rana G, Giuffrida A, Piomelli D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature.* 16 juill 1998;394(6690):277-81.
147. Facci L, Dal Toso R, Romanello S, Buriani A, Skaper SD, Leon A. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 avr 1995;92(8):3376-80.
148. Chiurchiù V, Battistini L, Maccarrone M. Endocannabinoid signalling in innate and adaptive immunity. *Immunology.* mars 2015;144(3):352-64.
149. Nomura DK, Morrison BE, Blankman JL, Long JZ, Kinsey SG, Marcondes MCG, et al. Endocannabinoid hydrolysis generates brain prostaglandins that promote neuroinflammation. *Science.* 11 nov 2011;334(6057):809-13.

150. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci.* mai 2005;8(5):585-9.
151. Jamshidi N, Taylor DA. Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br J Pharmacol.* nov 2001;134(6):1151-4.
152. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol.* juin 2002;136(4):550-7.
153. Piomelli D, Hohmann AG, Seybold V, Hammock BD. A lipid gate for the peripheral control of pain. *J Neurosci.* 12 nov 2014;34(46):15184-91.
154. Pacher P, Bátkai S, Osei-Hyiaman D, Offertáler L, Liu J, Harvey-White J, et al. Hemodynamic profile, responsiveness to anandamide, and baroreflex sensitivity of mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* août 2005;289(2):H533-541.
155. Montecucco F, Di Marzo V. At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. *Trends Pharmacol Sci.* juin 2012;33(6):331-40.
156. Koura Y, Ichihara A, Tada Y, Kaneshiro Y, Okada H, Temm CJ, et al. Anandamide decreases glomerular filtration rate through predominant vasodilation of efferent arterioles in rat kidneys. *J Am Soc Nephrol.* juin 2004;15(6):1488-94.
157. Izzo AA, Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther.* avr 2010;126(1):21-38.
158. Jiang S, Fu Y, Avraham HK. Regulation of hematopoietic stem cell trafficking and mobilization by the endocannabinoid system. *Transfusion.* nov 2011;51 Suppl 4:65S-71S.
159. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain.* 31 juill 2008;137(3):473-7.
160. Zelaya CE, Dahlhamer JM, Lucas JW, Connor EM. Chronic Pain and High-impact Chronic Pain Among U.S. Adults, 2019. *NCHS Data Brief.* nov 2020;(390):1-8.
161. Lichtman AH, Shelton CC, Advani T, Cravatt BF. Mice lacking fatty acid amide hydrolase exhibit a cannabinoid receptor-mediated phenotypic hypoalgesia. *Pain.* juin 2004;109(3):319-27.
162. Schlosburg JE, Blankman JL, Long JZ, Nomura DK, Pan B, Kinsey SG, et al. Chronic monoacylglycerol lipase blockade causes functional antagonism of the endocannabinoid system. *Nat Neurosci.* sept 2010;13(9):1113-9.
163. Carey LM, Slivicki RA, Leishman E, Cornett B, Mackie K, Bradshaw H, et al. A pro-nociceptive phenotype unmasked in mice lacking fatty-acid amide hydrolase. *Mol Pain.* 2016;12.
164. Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitet F, Aubert JF, Beslot F, et al. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science.* 15 janv 1999;283(5400):401-4.

165. Fang Q, Han ZL, Li N, Wang ZL, He N, Wang R. Effects of neuropeptide FF system on CB1 and CB2 receptors mediated antinociception in mice. *Neuropharmacology*. 2012;62(2):855-64.
166. Lichtman AH, Martin BR. The Selective Cannabinoid Antagonist SR 141716A Blocks Cannabinoid-Induced Antinociception in Rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1997;57(1):7-12.
167. Martin WJ, Lai NK, Patrick SL, Tsou K, Walker JM. Antinociceptive actions of cannabinoids following intraventricular administration in rats. *Brain Research*. 1993;629(2):300-4.
168. Pan JX, Wang ZL, Li N, Han ZL, Li XH, Tang HH, et al. Analgesic tolerance and cross-tolerance to the cannabinoid receptors ligands hemopressin, VD-hemopressin(α) and WIN55,212-2 at the supraspinal level in mice. *Neuroscience Letters*. 2014;578:187-91.
169. Drew LJ, Harris J, Millns PJ, Kendall DA, Chapman V. Activation of spinal cannabinoid 1 receptors inhibits C-fibre driven hyperexcitable neuronal responses and increases [35S]GTPgammaS binding in the dorsal horn of the spinal cord of noninflamed and inflamed rats. *Eur J Neurosci*. juin 2000;12(6):2079-86.
170. Finn DP, Jhaveri MD, Beckett SRG, Roe CH, Kendall DA, Marsden CA, et al. Effects of direct periaqueductal grey administration of a cannabinoid receptor agonist on nociceptive and aversive responses in rats. *Neuropharmacology*. oct 2003;45(5):594-604.
171. Kelly S, Chapman V. Cannabinoid CB1 receptor inhibition of mechanically evoked responses of spinal neurones in control rats, but not in rats with hindpaw inflammation. *Eur J Pharmacol*. 8 août 2003;474(2-3):209-16.
172. Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA, Chuang H, Sørsgård M, Di Marzo V, et al. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature*. 29 juill 1999;400(6743):452-7.
173. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*. oct 2001;134(4):845-52.
174. Ahluwalia J, Urban L, Bevan S, Nagy I. Anandamide regulates neuropeptide release from capsaicin-sensitive primary sensory neurons by activating both the cannabinoid 1 receptor and the vanilloid receptor 1 in vitro. *Eur J Neurosci*. juin 2003;17(12):2611-8.
175. Vay L, Gu C, McNaughton PA. The thermo-TRP ion channel family: properties and therapeutic implications. *Br J Pharmacol*. févr 2012;165(4):787-801.
176. Maione S, Piscitelli F, Gatta L, Vita D, De Petrocellis L, Palazzo E, et al. Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anaesthetized rats through several mechanisms of action. *Br J Pharmacol*. févr 2011;162(3):584-96.
177. Rea K, Roche M, Finn DP. Supraspinal modulation of pain by cannabinoids: the role of GABA and glutamate. *Br J Pharmacol*. nov 2007;152(5):633-48.

178. Monhemius R, Azami J, Green DL, Roberts MHT. CB1 receptor mediated analgesia from the Nucleus Reticularis Gigantocellularis pars alpha is activated in an animal model of neuropathic pain. *Brain Research*. 2001;908(1):67-74.
179. Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K, Sañudo-Peña MC. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 12 oct 1999;96(21):12198-203.
180. Vaughan CW, Connor M, Bagley EE, Christie MJ. Actions of cannabinoids on membrane properties and synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons in vitro. *Mol Pharmacol*. févr 2000;57(2):288-95.
181. Wilson AR, Maher L, Morgan MM. Repeated cannabinoid injections into the rat periaqueductal gray enhance subsequent morphine antinociception. *Neuropharmacology*. 2008;55(7):1219-25.
182. Kazantzis NP, Casey SL, Seow PW, Mitchell VA, Vaughan CW. Opioid and cannabinoid synergy in a mouse neuropathic pain model. *Br J Pharmacol*. août 2016;173(16):2521-31.
183. Lee MC, Ploner M, Wiech K, Bingel U, Wanigasekera V, Brooks J, et al. Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception. *PAIN®*. 2013;154(1):124-34.
184. Rea K, Olango WM, Okine BN, Madasu MK, McGuire IC, Coyle K, et al. Impaired endocannabinoid signalling in the rostral ventromedial medulla underpins genotype-dependent hyper-responsivity to noxious stimuli. *PAIN®*. 2014;155(1):69-79.
185. Li MH, Suchland KL, Ingram SL. Compensatory Activation of Cannabinoid CB2 Receptor Inhibition of GABA Release in the Rostral Ventromedial Medulla in Inflammatory Pain. *J Neurosci*. 18 janv 2017;37(3):626-36.
186. Jhaveri MD, Elmes SJR, Richardson D, Barrett DA, Kendall DA, Mason R, et al. Evidence for a novel functional role of cannabinoid CB(2) receptors in the thalamus of neuropathic rats. *Eur J Neurosci*. avr 2008;27(7):1722-30.
187. Siegling A, Hofmann HA, Denzer D, Mauler F, Vry JD. Cannabinoid CB1 receptor upregulation in a rat model of chronic neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*. 2001;415(1):R5-7.
188. La Porta C, Bura SA, Llorente-Onaindia J, Pastor A, Navarrete F, García-Gutiérrez MS, et al. Role of the endocannabinoid system in the emotional manifestations of osteoarthritis pain. *Pain*. oct 2015;156(10):2001-12.
189. Okine BN, Madasu MK, McGowan F, Prendergast C, Gaspar JC, Harhen B, et al. N-palmitoylethanolamide in the anterior cingulate cortex attenuates inflammatory pain behaviour indirectly via a CB1 receptor-mediated mechanism. *Pain*. déc 2016;157(12):2687-96.
190. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*. nov 2007;10(11):1361-8.
191. Toth CC, Jedrzejewski NM, Ellis CL, Frey WH 2nd. Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain. *Mol Pain*. 17 mars 2010;6:16.

192. Soliman N, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Liao J, Macleod M, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids, cannabis-based medicines, and endocannabinoid system modulators tested for antinociceptive effects in animal models of injury-related or pathological persistent pain. *Pain*. 1 juill 2021;162(Suppl 1):S26-44.
193. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull*. juill 1992;112(1):155-9.
194. Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. juill 2005;6(7):521-32.
195. Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR. Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence. *Urology*. juin 2001;57(6 Suppl 1):47-55.
196. Hoogerwerf WA, Gondesens K, Xiao SY, Winston JH, Willis WD, Pasricha PJ. The role of mast cells in the pathogenesis of pain in chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 3 mars 2005;5:8.
197. Thomazzi SM, Ribeiro RA, Campos DI, Cunha FQ, Ferreira SH. Tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-8 mediate the nociceptive activity of the supernatant of LPS-stimulated macrophages. *Mediators Inflamm*. 1997;6(3):195-200.
198. McMahon SB, Cafferty WBJ, Marchand F. Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. *Exp Neurol*. avr 2005;192(2):444-62.
199. Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Med Clin North Am*. janv 2009;93(1):83-100, xi.
200. McDougall JJ. Arthritis and pain. Neurogenic origin of joint pain. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):220.
201. Zuo Y, Perkins NM, Tracey DJ, Geczy CL. Inflammation and hyperalgesia induced by nerve injury in the rat: a key role of mast cells. *Pain*. oct 2003;105(3):467-79.
202. Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol*. mai 2005;5(5):400-11.
203. Henshaw FR, Dewsbury LS, Lim CK, Steiner GZ. The Effects of Cannabinoids on Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Systematic Review of In Vivo Studies. *Cannabis Cannabinoid Res*. juin 2021;6(3):177-95.
204. Klein TW, Lane B, Newton CA, Friedman H. The cannabinoid system and cytokine network. *Proc Soc Exp Biol Med*. oct 2000;225(1):1-8.
205. Keen L 2nd, Turner AD. Differential effects of self-reported lifetime marijuana use on interleukin-1 alpha and tumor necrosis factor in African American adults. *J Behav Med*. juin 2015;38(3):527-34.
206. Keen L 2nd, Pereira D, Latimer W. Self-reported lifetime marijuana use and interleukin-6 levels in middle-aged African Americans. *Drug Alcohol Depend*. 1 juill 2014;140:156-60.
207. Abo-Elnazar S, Moaaz M, Ghoneim H, Molokhia T, El-Korany W. Th17/Treg imbalance in opioids and cannabinoids addiction: relationship to NF- κ B activation in CD4+ T cells. *Egypt J Immunol*. 2014;21(2):33-47.

208. Ni X, Geller EB, Eppihimer MJ, Eisenstein TK, Adler MW, Tuma RF. Win 55212-2, a cannabinoid receptor agonist, attenuates leukocyte/endothelial interactions in an experimental autoimmune encephalomyelitis model. *Mult Scler.* avr 2004;10(2):158-64.
209. Croxford JL, Miller SD. Immunoregulation of a viral model of multiple sclerosis using the synthetic cannabinoid R+WIN55,212. *J Clin Invest.* avr 2003;111(8):1231-40.
210. Stefano GB, Salzet M, Bilfinger TV. Long-term exposure of human blood vessels to HIV gp120, morphine, and anandamide increases endothelial adhesion of monocytes: uncoupling of nitric oxide release. *J Cardiovasc Pharmacol.* juin 1998;31(6):862-8.
211. Stefano GB, Salzet M, Magazine HI, Bilfinger TV. Antagonism of LPS and IFN-gamma induction of iNOS in human saphenous vein endothelium by morphine and anandamide by nitric oxide inhibition of adenylate cyclase. *J Cardiovasc Pharmacol.* juin 1998;31(6):813-20.
212. Jeon YJ, Yang KH, Pulaski JT, Kaminski NE. Attenuation of inducible nitric oxide synthase gene expression by delta. *Mol Pharmacol.* août 1996;50(2):334-41.
213. Burstein SH. The cannabinoid acids, analogs and endogenous counterparts. *Bioorg Med Chem.* 15 mai 2014;22(10):2830-43.
214. Barrett ML, Gordon D, Evans FJ. Isolation from *Cannabis sativa* L. of cannflavin--a novel inhibitor of prostaglandin production. *Biochem Pharmacol.* 1 juin 1985;34(11):2019-24.
215. O'Sullivan SE. Cannabinoids go nuclear: evidence for activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *Br J Pharmacol.* nov 2007;152(5):576-82.
216. Barrera-Conde M, Ausin K, Lachén-Montes M, Fernández-Irigoyen J, Galindo L, Cuenca-Royo A, et al. Cannabis Use Induces Distinctive Proteomic Alterations in Olfactory Neuroepithelial Cells of Schizophrenia Patients. *J Pers Med.* 25 févr 2021;11(3).
217. Nedumaran B, Rudra P, Gaydos J, Kumar S, Meacham RB, Burnham EL, et al. Impact of Regular Cannabis Use on Biomarkers of Lower Urinary Tract Function. *Urology.* nov 2017;109:223.e9-223.e16.
218. Hinckley JD, Saba L, Raymond K, Bartels K, Klawitter J, Christians U, et al. An Approach to Biomarker Discovery of Cannabis Use Utilizing Proteomic, Metabolomic, and Lipidomic Analyses. *Cannabis Cannabinoid Res.* févr 2022;7(1):65-77.
219. Rieder SA, Chauhan A, Singh U, Nagarkatti M, Nagarkatti P. Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. *Immunobiology.* 1 août 2010;215(8):598-605.
220. Rao R, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. $\Delta(9)$ Tetrahydrocannabinol attenuates Staphylococcal enterotoxin B-induced inflammatory lung injury and prevents mortality in mice by modulation of miR-17-92 cluster and induction of T-regulatory cells. *Br J Pharmacol.* avr 2015;172(7):1792-806.
221. Hegde VL, Tomar S, Jackson A, Rao R, Yang X, Singh UP, et al. Distinct microRNA expression profile and targeted biological pathways in functional myeloid-derived suppressor cells induced by $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol in vivo: regulation of CCAAT/enhancer-binding protein α by microRNA-690. *J Biol Chem.* 27 déc 2013;288(52):36810-26.

222. Sido JM, Jackson AR, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Marijuana-derived Δ -9-tetrahydrocannabinol suppresses Th1/Th17 cell-mediated delayed-type hypersensitivity through microRNA regulation. *J Mol Med (Berl)*. sept 2016;94(9):1039-51.
223. Jackson AR, Nagarkatti P, Nagarkatti M. Anandamide attenuates Th-17 cell-mediated delayed-type hypersensitivity response by triggering IL-10 production and consequent microRNA induction. *PLoS One*. 2014;9(4):e93954.
224. Molina PE, Amedee A, LeCapitaine NJ, Zabaleta J, Mohan M, Winsauer P, et al. Cannabinoid neuroimmune modulation of SIV disease. *J Neuroimmune Pharmacol*. déc 2011;6(4):516-27.
225. Yang X, Hegde VL, Rao R, Zhang J, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Histone modifications are associated with Δ 9-tetrahydrocannabinol-mediated alterations in antigen-specific T cell responses. *J Biol Chem*. 4 juill 2014;289(27):18707-18.
226. Yang X, Bam M, Becker W, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Long Noncoding RNA AW112010 Promotes the Differentiation of Inflammatory T Cells by Suppressing IL-10 Expression through Histone Demethylation. *J Immunol*. 15 août 2020;205(4):987-93.
227. Nahas G, Sucui-Foca N, Armand JP. [Decrease of cellular immunity in hashish (marihuana) smokers]. *C R Acad Hebd Seances Acad Sci D*. 17 sept 1973;277(11):979-80.
228. Cushman PJ, Khurana R. A controlled cycle of tetrahydrocannabinol smoking: T and B cell rosette formation. *Life Sci*. 15 mars 1977;20(6):971-80.
229. Klein TW, Newton CA, Widen R, Friedman H. The effect of delta-9-tetrahydrocannabinol and 11-hydroxy-delta-9-tetrahydrocannabinol on T-lymphocyte and B-lymphocyte mitogen responses. *J Immunopharmacol*. 1985;7(4):451-66.
230. White SC, Brin SC, Janicki BW. Mitogen-induced blastogenic responses of lymphocytes from marihuana smokers. *Science*. 4 avr 1975;188(4183):71-2.
231. Newton CA, Klein TW, Friedman H. Secondary immunity to *Legionella pneumophila* and Th1 activity are suppressed by delta-9-tetrahydrocannabinol injection. *Infect Immun*. sept 1994;62(9):4015-20.
232. Klein TW, Newton CA, Nakachi N, Friedman H. Delta 9-tetrahydrocannabinol treatment suppresses immunity and early IFN-gamma. *J Immunol*. 15 juin 2000;164(12):6461-6.
233. Zhu LX, Sharma S, Stolina M, Gardner B, Roth MD, Tashkin DP, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol inhibits antitumor immunity by a CB2 receptor-mediated, cytokine-dependent pathway. *J Immunol*. 1 juill 2000;165(1):373-80.
234. Herring AC, Kaminski NE. Cannabinol-mediated inhibition of nuclear factor-kappaB, cAMP response element-binding protein, and interleukin-2 secretion by activated thymocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. déc 1999;291(3):1156-63.
235. Yuan M, Kiertscher SM, Cheng Q, Zoumalan R, Tashkin DP, Roth MD. Delta 9-Tetrahydrocannabinol regulates Th1/Th2 cytokine balance in activated human T cells. *J Neuroimmunol*. déc 2002;133(1-2):124-31.
236. Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S, Roset PN, Poudevida S, Farré M, et al. Modulation of the immune system in cannabis users. *JAMA*. 16 avr 2003;289(15):1929-31.

237. Schwarz H, Blanco FJ, Lotz M. Anadamide, an endogenous cannabinoid receptor agonist inhibits lymphocyte proliferation and induces apoptosis. *J Neuroimmunol.* nov 1994;55(1):107-15.
238. Massi P, Fuzio D, Viganò D, Sacerdote P, Parolaro D. Relative involvement of cannabinoid CB(1) and CB(2) receptors in the Delta(9)-tetrahydrocannabinol-induced inhibition of natural killer activity. *Eur J Pharmacol.* 17 janv 2000;387(3):343-7.
239. Carayon P, Marchand J, Dussossoy D, Derocq JM, Jbilo O, Bord A, et al. Modulation and functional involvement of CB2 peripheral cannabinoid receptors during. *Blood.* 15 nov 1998;92(10):3605-15.
240. Wacnik PW, Luhr KM, Hill RH, Ljunggren HG, Kristensson K, Svensson M. Cannabinoids affect dendritic cell (DC) potassium channel function and modulate DC T cell stimulatory capacity. *J Immunol.* 1 sept 2008;181(5):3057-66.
241. Klein TW, Cabral GA. Cannabinoid-induced immune suppression and modulation of antigen-presenting cells. *J Neuroimmune Pharmacol.* mars 2006;1(1):50-64.
242. Kapellos TS, Recio C, Greaves DR, Iqbal AJ. Cannabinoid Receptor 2 Modulates Neutrophil Recruitment in a Murine Model of Endotoxemia. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:4315412.
243. Kapellos TS, Taylor L, Feuerborn A, Valaris S, Hussain MT, Rainer GE, et al. Cannabinoid receptor 2 deficiency exacerbates inflammation and neutrophil recruitment. *FASEB J.* mai 2019;33(5):6154-67.
244. El-Gohary M, Eid MA. Effect of cannabinoid ingestion (in the form of bhang) on the immune system of high school and university students. *Hum Exp Toxicol.* mars 2004;23(3):149-56.
245. Killestein J, Hoogervorst ELJ, Reif M, Blauw B, Smits M, Uitdehaag BMJ, et al. Immunomodulatory effects of orally administered cannabinoids in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology.* 1 avr 2003;137(1):140-3.
246. Klein TW, Newton C, Larsen K, Chou J, Perkins I, Lu L, et al. Cannabinoid receptors and T helper cells. *J Neuroimmunol.* févr 2004;147(1-2):91-4.
247. Croxford JL, Triantaphyllopoulos K, Podhajcer OL, Feldmann M, Baker D, Chernajovsky Y. Cytokine gene therapy in experimental allergic encephalomyelitis by injection of plasmid DNA-cationic liposome complex into the central nervous system. *J Immunol.* 15 mai 1998;160(10):5181-7.
248. Croxford JL, Triantaphyllopoulos KA, Neve RM, Feldmann M, Chernajovsky Y, Baker D. Gene therapy for chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis using cells expressing a novel soluble p75 dimeric TNF receptor. *J Immunol.* 1 mars 2000;164(5):2776-81.
249. Croxford JL, Feldmann M, Chernajovsky Y, Baker D. Different therapeutic outcomes in experimental allergic encephalomyelitis dependent upon the mode of delivery of IL-10: a comparison of the effects of protein, adenoviral or retroviral IL-10 delivery into the central nervous system. *J Immunol.* 15 mars 2001;166(6):4124-30.

250. Mageed RA, Adams G, Woodrow D, Podhajcer OL, Chernajovsky Y. Prevention of collagen-induced arthritis by gene delivery of soluble p75 tumour necrosis factor receptor. *Gene Ther.* déc 1998;5(12):1584-92.
251. Triantaphyllopoulos KA, Williams RO, Taylor H, Chernajovsky Y. Amelioration of collagen-induced arthritis and suppression of interferon-gamma, interleukin-12, and tumor necrosis factor alpha production by interferon-beta gene therapy. *Arthritis Rheum.* janv 1999;42(1):90-9.
252. Buckley NE, McCoy KL, Mezey E, Bonner T, Zimmer A, Felder CC, et al. Immunomodulation by cannabinoids is absent in mice deficient for the cannabinoid CB(2) receptor. *Eur J Pharmacol.* 19 mai 2000;396(2-3):141-9.
253. McCoy KL, Gainey D, Cabral GA. delta 9-Tetrahydrocannabinol modulates antigen processing by macrophages. *J Pharmacol Exp Ther.* juin 1995;273(3):1216-23.
254. McCoy KL, Matveyeva M, Carlisle SJ, Cabral GA. Cannabinoid inhibition of the processing of intact lysozyme by macrophages: evidence for CB2 receptor participation. *J Pharmacol Exp Ther.* juin 1999;289(3):1620-5.
255. Roth MD, Whittaker K, Salehi K, Tashkin DP, Baldwin GC. Mechanisms for impaired effector function in alveolar macrophages from marijuana and cocaine smokers. *J Neuroimmunol.* févr 2004;147(1-2):82-6.
256. Shay AH, Choi R, Whittaker K, Salehi K, Kitchen CMR, Tashkin DP, et al. Impairment of antimicrobial activity and nitric oxide production in alveolar macrophages from smokers of marijuana and cocaine. *J Infect Dis.* 15 févr 2003;187(4):700-4.
257. Lopez-Cepero M, Friedman M, Klein T, Friedman H. Tetrahydrocannabinol-induced suppression of macrophage spreading and phagocytic activity in vitro. *J Leukoc Biol.* juin 1986;39(6):679-86.
258. Cabral GA, Mishkin EM. Delta-9-tetrahydrocannabinol inhibits macrophage protein expression in response to bacterial immunomodulators. *J Toxicol Environ Health.* 1989;26(2):175-82.
259. Sacerdote P, Massi P, Panerai AE, Parolaro D. In vivo and in vitro treatment with the synthetic cannabinoid CP55, 940 decreases the in vitro migration of macrophages in the rat: involvement of both CB1 and CB2 receptors. *J Neuroimmunol.* 22 sept 2000;109(2):155-63.
260. Sacerdote P, Martucci C, Vaccani A, Bariselli F, Panerai AE, Colombo A, et al. The nonpsychoactive component of marijuana cannabidiol modulates chemotaxis and IL-10 and IL-12 production of murine macrophages both in vivo and in vitro. *J Neuroimmunol.* févr 2005;159(1-2):97-105.
261. Elliott DM, Singh N, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Cannabidiol Attenuates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Model of Multiple Sclerosis Through Induction of Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Front Immunol.* 2018;9:1782.
262. Carrillo-Salinas FJ, Navarrete C, Mecha M, Feliú A, Collado JA, Cantarero I, et al. A cannabigerol derivative suppresses immune responses and protects mice from experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One.* 2014;9(4):e94733.

263. Alberti TB, Barbosa WLR, Vieira JLF, Raposo NRB, Dutra RC. (-)- β -Caryophyllene, a CB2 Receptor-Selective Phytocannabinoid, Suppresses Motor Paralysis and Neuroinflammation in a Murine Model of Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 1 avr 2017;18(4).
264. Baczynsky WO, Zimmerman AM. Effects of delta 9-tetrahydrocannabinol, cannabinol and cannabidiol on the immune system in mice. I. In vivo investigation of the primary and secondary immune response. *Pharmacology.* 1983;26(1):1-11.
265. Rachelefsky GS, Opelz G, Mickey MR, Lessin P, Kiuchi M, Silverstein MJ, et al. Intact humoral and cell-mediated immunity in chronic marijuana smoking. *J Allergy Clin Immunol.* oct 1976;58(4):483-90.
266. Tindall B, Cooper DA, Donovan B, Penny R. Primary human immunodeficiency virus infection. Clinical and serologic aspects. *Infect Dis Clin North Am.* juin 1988;2(2):329-41.
267. Blanchard DK, Newton C, Klein TW, Stewart WE 2nd, Friedman H. In vitro and in vivo suppressive effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on interferon production by murine spleen cells. *Int J Immunopharmacol.* 1986;8(7):819-24.
268. Kawakami Y, Klein TW, Newton C, Djeu JY, Specter S, Friedman H. Suppression by delta-9-tetrahydrocannabinol of interleukin 2-induced lymphocyte proliferation and lymphokine-activated killer cell activity. *Int J Immunopharmacol.* 1988;10(4):485-8.
269. Buchweitz JP, Karmaus PWF, Williams KJ, Harkema JR, Kaminski NE. Targeted deletion of cannabinoid receptors CB1 and CB2 produced enhanced inflammatory responses to influenza A/PR/8/34 in the absence and presence of Delta9-tetrahydrocannabinol. *J Leukoc Biol.* mars 2008;83(3):785-96.
270. Burstein S, Levin E, Varanelli C. Prostaglandins and cannabis. II. Inhibition of biosynthesis by the naturally occurring cannabinoids. *Biochem Pharmacol.* 15 nov 1973;22(22):2905-10.
271. Fimiani C, Liberty T, Aquirre AJ, Amin I, Ali N, Stefano GB. Opiate, cannabinoid, and eicosanoid signaling converges on common intracellular pathways nitric oxide coupling. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* janv 1999;57(1):23-34.
272. Evans FJ. Cannabinoids: the separation of central from peripheral effects on a structural basis. *Planta Med.* oct 1991;57(7):S60-67.
273. Herring AC, Koh WS, Kaminski NE. Inhibition of the cyclic AMP signaling cascade and nuclear factor binding to CRE and kappaB elements by cannabinol, a minimally CNS-active cannabinoid. *Biochem Pharmacol.* 1 avr 1998;55(7):1013-23.
274. Ouyang Y, Hwang SG, Han SH, Kaminski NE. Suppression of interleukin-2 by the putative endogenous cannabinoid 2-arachidonyl-glycerol is mediated through down-regulation of the nuclear factor of activated T cells. *Mol Pharmacol.* avr 1998;53(4):676-83.
275. Yea SS, Yang KH, Kaminski NE. Role of nuclear factor of activated T-cells and activator protein-1 in the inhibition of interleukin-2 gene transcription by cannabinol in EL4 T-cells. *J Pharmacol Exp Ther.* févr 2000;292(2):597-605.

276. Kaplan BLF, Rockwell CE, Kaminski NE. Evidence for cannabinoid receptor-dependent and -independent mechanisms of action in leukocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* sept 2003;306(3):1077-85.
277. Costa B, Trovato AE, Comelli F, Giagnoni G, Colleoni M. The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 5 févr 2007;556(1-3):75-83.
278. de Almeida DL, Devi LA. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacol Res Perspect.* déc 2020;8(6):e00682.
279. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1982;76(3):245-50.
280. Hammell DC, Zhang LP, Ma F, Abshire SM, McIlwrath SL, Stinchcomb AL, et al. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *Eur J Pain.* juill 2016;20(6):936-48.
281. Burstein SH, Audette CA, Breuer A, Devane WA, Colodner S, Doyle SA, et al. Synthetic nonpsychoactive cannabinoids with potent antiinflammatory, analgesic, and leukocyte antiadhesion activities. *J Med Chem.* 21 août 1992;35(17):3135-41.
282. Burstein SH, Friderichs E, Kögel B, Schneider J, Selve N. Analgesic effects of 1',1'-dimethylheptyl-delta8-THC-11-oic acid (CT3) in mice. *Life Sci.* 1998;63(3):161-8.
283. Dajani EZ, Larsen KR, Taylor J, Dajani NE, Shahwan TG, Neeleman SD, et al. 1',1'-Dimethylheptyl-delta-8-tetrahydrocannabinol-11-oic acid: a novel, orally effective cannabinoid with analgesic and anti-inflammatory properties. *J Pharmacol Exp Ther.* oct 1999;291(1):31-8.
284. Dyson A, Peacock M, Chen A, Courade JP, Yaqoob M, Groarke A, et al. Antihyperalgesic properties of the cannabinoid CT-3 in chronic neuropathic and inflammatory pain states in the rat. *Pain.* juill 2005;116(1-2):129-37.
285. Bidinger B, Torres R, Rossetti RG, Brown L, Beltre R, Burstein S, et al. Ajulemic acid, a nonpsychoactive cannabinoid acid, induces apoptosis in human T lymphocytes. *Clin Immunol.* août 2003;108(2):95-102.
286. Burstein S. Ajulemic acid (IP-751): synthesis, proof of principle, toxicity studies, and clinical trials. *AAPS J.* 29 juin 2005;7(1):E143-148.
287. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1 oct 2003;290(13):1757-62.
288. Noyes RJ, Brunk SF, Baram DA, Canter A. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol.* mars 1975;15(2-3):139-43.
289. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* sept 2011;18(9):1122-31.

290. Lakhan SE, Rowland M. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurol.* 4 déc 2009;9:59.
291. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol.* mai 2003;2(5):291-8.
292. Kahan M, Srivastava A, Clarke S. Cannabis industry and medical cannabis clinics need regulation. *Can Fam Physician.* déc 2019;65(12):864-8.
293. Gardiner KM, Singleton JA, Sheridan J, Kyle GJ, Nissen LM. Health professional beliefs, knowledge, and concerns surrounding medicinal cannabis - A systematic review. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216556.
294. Schauer GL, Njai R, Grant AM. Clinician Beliefs and Practices Related to Cannabis. *Cannabis Cannabinoid Res.* août 2022;7(4):508-15.
295. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl.* 1986;3:S1-226.
296. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* mai 2006;10(4):287-333.
297. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open.* 20 juin 2016;6(6):e010364.
298. Lohman D, Schleifer R, Amon JJ. Access to pain treatment as a human right. *BMC Med.* 20 janv 2010;8:8.
299. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
300. Rice ASC, Belton J, Arendt Nielsen L. Presenting the outputs of the IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia. *Pain.* 1 juill 2021;162(Suppl 1):S3-4.
301. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2017.
302. Cunningham CO, Starrels JL, Zhang C, Bachhuber MA, Sohler NL, Levin FR, et al. Medical Marijuana and Opioids (MEMO) Study: protocol of a longitudinal cohort study to examine if medical cannabis reduces opioid use among adults with chronic pain. *BMJ Open.* 29 déc 2020;10(12):e043400.
303. Boehnke KF, Litinas E, Clauw DJ. Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain. *J Pain.* juin 2016;17(6):739-44.
304. Capano A, Weaver R, Burkman E. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. *Postgrad Med.* janv 2020;132(1):56-61.

305. Bradford AC, Bradford WD. Medical Marijuana Laws Reduce Prescription Medication Use In Medicare Part D. *Health Aff (Millwood)*. 1 juill 2016;35(7):1230-6.
306. Degenhardt L, Lintzeris N, Campbell G, Bruno R, Cohen M, Farrell M, et al. Experience of adjunctive cannabis use for chronic non-cancer pain: findings from the Pain and Opioids IN Treatment (POINT) study. *Drug Alcohol Depend*. 1 févr 2015;147:144-50.
307. Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO, Barry CL. Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Intern Med*. oct 2014;174(10):1668-73.
308. Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ*. 7 juill 2001;323(7303):13-6.
309. Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JLR. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med*. nov 2009;10(8):1353-68.
310. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2011;72(5):735-44.
311. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 23 juin 2015;313(24):2456-73.
312. De Vita MJ, Moskal D, Maisto SA, Ansell EB. Association of Cannabinoid Administration With Experimental Pain in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1 nov 2018;75(11):1118-27.
313. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. oct 2018;159(10):1932-54.
314. Lee JS, Hobden E, Stiell IG, Wells GA. Clinically important change in the visual analog scale after adequate pain control. *Acad Emerg Med*. oct 2003;10(10):1128-30.
315. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. févr 2015;14(2):162-73.
316. Els C, Jackson TD, Konyk D, Lappi VG, Sonnenberg B, Hagtvedt R, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 oct 2017;10(10):CD012509.
317. Rabgay K, Waranuch N, Chaiyakunapruk N, Sawangjit R, Ingkaninan K, Dilokthornsakul P. The effects of cannabis, cannabinoids, and their administration routes on pain control efficacy and safety: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Pharm Assoc (2003)*. févr 2020;60(1):225-234.e6.
318. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain*. 1 juill 2021;162(Suppl 1):S45-66.

319. Fisher E, Eccleston C, Degenhardt L, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a protocol for an overview of systematic reviews and a systematic review of randomised controlled trials. *Pain Rep.* juin 2019;4(3):e741.
320. Guillouard M, Authier N, Pereira B, Soubrier M, Mathieu S. Cannabis use assessment and its impact on pain in rheumatologic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 1 févr 2021;60(2):549-56.
321. Hjorthøj C, La Cour P, Nordentoft M, Posselt CM. Cannabis-based medicines and medical cannabis for patients with neuropathic pain and other pain disorders: Nationwide register-based pharmacoepidemiologic comparison with propensity score matched controls. *Eur J Pain.* févr 2022;26(2):480-91.
322. Überall MA. A Review of Scientific Evidence for THC:CBD Oromucosal Spray (Nabiximols) in the Management of Chronic Pain. *J Pain Res.* 2020;13:399-410.
323. van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain.* avr 2019;160(4):860-9.
324. Lim K, See YM, Lee J. A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 30 nov 2017;15(4):301-12.
325. Thompson GR, Rosenkrantz H, Schaeppi UH, Braude MC. Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol.* juill 1973;25(3):363-72.
326. Mohiuddin M, Blyth FM, Degenhardt L, Di Forti M, Eccleston C, Haroutounian S, et al. General risks of harm with cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine possibly relevant to patients receiving these for pain management: an overview of systematic reviews. *Pain.* 1 juill 2021;162(Suppl 1):S80-96.
327. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 21 sept 2017;358:j4008.
328. Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ.* 17 juin 2008;178(13):1669-78.
329. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J, 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.* 1 avr 2019;76(4):426-34.
330. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull.* sept 2016;42(5):1262-9.
331. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet.* 28 juill 2007;370(9584):319-28.

332. Scott JC, Slomiak ST, Jones JD, Rosen AFG, Moore TM, Gur RC. Association of Cannabis With Cognitive Functioning in Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1 juin 2018;75(6):585-95.
333. Peters EN, Budney AJ, Carroll KM. Clinical correlates of co-occurring cannabis and tobacco use: a systematic review. *Addiction*. août 2012;107(8):1404-17.
334. Hall et al. The health and social effects of nonmedical cannabis use. WHO; 2016.
335. Barkin JA, Nemeth Z, Saluja AK, Barkin JS. Cannabis-Induced Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Pancreas*. sept 2017;46(8):1035-8.
336. Rajanahally S, Raheem O, Rogers M, Brisbane W, Ostrowski K, Lendvay T, et al. The relationship between cannabis and male infertility, sexual health, and neoplasm: a systematic review. *Andrology*. mars 2019;7(2):139-47.
337. Ritari J, Koskela S, Hyvärinen K, FinnGen, Partanen J. HLA-disease association and pleiotropy landscape in over 235,000 Finns. *Hum Immunol*. mai 2022;83(5):391-8.
338. Jouanjus E, Raymond V, Lapeyre-Mestre M, Wolff V. What is the Current Knowledge About the Cardiovascular Risk for Users of Cannabis-Based Products? A Systematic Review. *Curr Atheroscler Rep*. juin 2017;19(6):26.
339. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain*. déc 2015;16(12):1233-42.
340. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. août 2012;11(10):754-65.
341. Deng Y, Tsao BP. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nat Rev Rheumatol*. déc 2010;6(12):683-92.
342. Christensen SR, Shlomchik MJ. Regulation of lupus-related autoantibody production and clinical disease by Toll-like receptors. *Semin Immunol*. févr 2007;19(1):11-23.
343. Ronnblom L, Elkon KB. Cytokines as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. juin 2010;6(6):339-47.
344. Moulton VR, Tsokos GC. Abnormalities of T cell signaling in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 17 mars 2011;13(2):207.
345. Cappione A 3rd, Anolik JH, Pugh-Bernard A, Barnard J, Dutcher P, Silverman G, et al. Germinal center exclusion of autoreactive B cells is defective in human systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. nov 2005;115(11):3205-16.
346. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med*. 17 mars 2003;197(6):711-23.
347. Iannuccelli C, Spinelli FR, Guzzo MP, Priori R, Conti F, Ceccarelli F, et al. Fatigue and widespread pain in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: symptoms of the inflammatory disease or associated fibromyalgia? *Clin Exp Rheumatol*. déc 2012;30(6 Suppl 74):117-21.

348. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* sept 1997;40(9):1725.
349. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* août 2012;64(8):2677-86.
350. Di Franco M, Guzzo MP, Spinelli FR, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Conti F, et al. Pain and systemic lupus erythematosus. *Reumatismo.* 6 juin 2014;66(1):33-8.
351. Wolfe F, Petri M, Alarcón GS, Goldman J, Chakravarty EF, Katz RS, et al. Fibromyalgia, systemic lupus erythematosus (SLE), and evaluation of SLE activity. *J Rheumatol.* janv 2009;36(1):82-8.
352. Colangelo KJ, Pope JE, Peschken C. The minimally important difference for patient reported outcomes in systemic lupus erythematosus including the HAQ-DI, pain, fatigue, and SF-36. *J Rheumatol.* oct 2009;36(10):2231-7.
353. Chehab G, Carnarius H, Schneider M. What matters for lupus patients? *Presse Med.* juin 2014;43(6 Pt 2):e197-207.
354. Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol.* mars 2019;15(3):137-52.
355. Kwok SK, Seo SH, Ju JH, Park KS, Yoon CH, Kim WU, et al. Lupus enteritis: clinical characteristics, risk factor for relapse and association with anti-endothelial cell antibody. *Lupus.* 2007;16(10):803-9.
356. Kozora E, Ellison MC, West S. Depression, fatigue, and pain in systemic lupus erythematosus (SLE): relationship to the American College of Rheumatology SLE neuropsychological battery. *Arthritis Rheum.* 15 août 2006;55(4):628-35.
357. Waldheim E, Elkan AC, Pettersson S, van Vollenhoven R, Bergman S, Frostegård J, et al. Health-related quality of life, fatigue and mood in patients with SLE and high levels of pain compared to controls and patients with low levels of pain. *Lupus.* oct 2013;22(11):1118-27.
358. Drenkard C, Bao G, Dennis G, Kan HJ, Jhingran PM, Molta CT, et al. Burden of systemic lupus erythematosus on employment and work productivity: data from a large cohort in the southeastern United States. *Arthritis Care Res (Hoboken).* juin 2014;66(6):878-87.
359. Gordon C, Isenberg D, Lerstrøm K, Norton Y, Nikaï E, Pushparajah DS, et al. The substantial burden of systemic lupus erythematosus on the productivity and careers of patients: a European patient-driven online survey. *Rheumatology (Oxford).* déc 2013;52(12):2292-301.
360. Hassett AL, Cone JD, Patella SJ, Sigal LH. The role of catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* nov 2000;43(11):2493-500.
361. Somers TJ, Kurakula PC, Criscione-Schreiber L, Keefe FJ, Clowse MEB. Self-efficacy and pain catastrophizing in systemic lupus erythematosus: relationship to pain, stiffness, fatigue, and psychological distress. *Arthritis Care Res (Hoboken).* sept 2012;64(9):1334-40.

362. Navarini L, Bisogno T, Mozetic P, Piscitelli F, Margiotta DPE, Basta F, et al. Endocannabinoid system in systemic lupus erythematosus: First evidence for a deranged 2-arachidonoylglycerol metabolism. *Int J Biochem Cell Biol.* juin 2018;99:161-8.
363. Oparina NY, Delgado-Vega AM, Martinez-Bueno M, Magro-Checa C, Fernández C, Castro RO, et al. PDK1 locus in systemic lupus erythematosus: fine mapping and functional analysis reveals novel susceptibility gene ABHD6. *Ann Rheum Dis.* mars 2015;74(3):e14.
364. Rahaman O, Bhattacharya R, Liu CSC, Raychaudhuri D, Ghosh AR, Bandopadhyay P, et al. Cutting Edge: Dysregulated Endocannabinoid-Rheostat for Plasmacytoid Dendritic Cell Activation in a Systemic Lupus Endophenotype. *J Immunol.* 15 mars 2019;202(6):1674-9.
365. Jalil BA, Qualls CR, Cabacungan RJ, Sibbitt WL, Gibb JI, Noronha LE, et al. Medical Nonadherence, Cannabis Use, and Renal Outcome in Systemic Lupus Erythematosus. *bioRxiv* [Internet]. 2018; Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/early/2018/08/15/389973>
366. Katz-Talmor D, Kivity S, Blank M, Katz I, Perry O, Volkov A, et al. Cannabidiol Treatment in a Murine Model of Systemic Lupus Erythematosus Accelerates Proteinuria Development. *Isr Med Assoc J.* déc 2018;20(12):741-5.
367. McCarthy EM, Smith S, Lee RZ, Cunnane G, Doran MF, Donnelly S, et al. The association of cytokines with disease activity and damage scores in systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford).* sept 2014;53(9):1586-94.
368. Godsell J, Rudloff I, Kandane-Rathnayake R, Hoi A, Nold MF, Morand EF, et al. Clinical associations of IL-10 and IL-37 in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep.* 6 oct 2016;6:34604.
369. Ishida H, Muchamuel T, Sakaguchi S, Andrade S, Menon S, Howard M. Continuous administration of anti-interleukin 10 antibodies delays onset of autoimmunity in NZB/W F1 mice. *J Exp Med.* 1 janv 1994;179(1):305-10.
370. Llorente L, Richaud-Patin Y, García-Padilla C, Claret E, Jakez-Ocampo J, Cardiel MH, et al. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* août 2000;43(8):1790-800.
371. Ismail M, Khawaja G. Study of cannabinoid receptor 2 Q63R gene polymorphism in Lebanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* nov 2018;37(11):2933-8.
372. Spiera R, Hummers L, Chung L, Frech TM, Domsic R, Hsu V, et al. Safety and Efficacy of Lenabasum in a Phase II, Randomized, Placebo-Controlled Trial in Adults With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* août 2020;72(8):1350-60.
373. Robinson ES, Alves P, Bashir MM, Zeidi M, Feng R, Werth VP. Cannabinoid Reduces Inflammatory Cytokines, Tumor Necrosis Factor- α , and Type I Interferons in Dermatomyositis In Vitro. *Journal of Investigative Dermatology.* 1 nov 2017;137(11):2445-7.
374. Maddukuri S, Patel J, Diaz DA, Chen KL, Wysocka M, Bax C, et al. Cannabinoid type 2 receptor (CB2R) distribution in dermatomyositis skin and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and in vivo effects of Lenabasum(TM). *Arthritis Res Ther.* 4 janv 2022;24(1):12.

375. Richardson D, Pearson RG, Kurian N, Latif ML, Garle MJ, Barrett DA, et al. Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R43.
376. Bellini G, Olivieri AN, Grandone A, Alessio M, Gicchino MF, Nobili B, et al. Association between cannabinoid receptor type 2 Q63R variant and oligo/polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(4):284-7.
377. Coppola N, Zampino R, Bellini G, Macera M, Marrone A, Pisaturo M, et al. Association Between a Polymorphism in Cannabinoid Receptor 2 and Severe Necroinflammation in Patients With Chronic Hepatitis C. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 févr 2014;12(2):334-40.
378. Mahmoud Gouda H, Mohamed Kamel NR. Cannabinoid CB2 receptor gene (CNR2) polymorphism is associated with chronic childhood immune thrombocytopenia in Egypt. *Blood Coagul Fibrinolysis*. avr 2013;24(3):247-51.
379. Sipe JC, Arbour N, Gerber A, Beutler E. Reduced endocannabinoid immune modulation by a common cannabinoid 2 (CB2) receptor gene polymorphism: possible risk for autoimmune disorders. *J Leukoc Biol*. juill 2005;78(1):231-8.
380. La Porta C, Bura SA, Aracil-Fernández A, Manzanares J, Maldonado R. Role of CB1 and CB2 cannabinoid receptors in the development of joint pain induced by monosodium iodoacetate. *Pain*. janv 2013;154(1):160-74.
381. Sagar DR, Staniaszek LE, Okine BN, Woodhams S, Norris LM, Pearson RG, et al. Tonic modulation of spinal hyperexcitability by the endocannabinoid receptor system in a rat model of osteoarthritis pain. *Arthritis Rheum*. déc 2010;62(12):3666-76.
382. Wang ZY, McDowell T, Wang P, Alvarez R, Gomez T, Bjorling DE. Activation of CB1 inhibits NGF-induced sensitization of TRPV1 in adult mouse afferent neurons. *Neuroscience*. 26 sept 2014;277:679-89.
383. Zurier RB, Rossetti RG, Lane JH, Goldberg JM, Hunter SA, Burstein SH. Dimethylheptyl-THC-11 oic acid: a nonpsychoactive antiinflammatory agent with a cannabinoid template structure. *Arthritis Rheum*. janv 1998;41(1):163-70.
384. Johnson DR, Stebulis JA, Rossetti RG, Burstein SH, Zurier RB. Suppression of fibroblast metalloproteinases by ajulemic acid, a nonpsychoactive cannabinoid acid. *J Cell Biochem*. 1 janv 2007;100(1):184-90.
385. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreakos E, Mechoulam R, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 août 2000;97(17):9561-6.
386. Sumariwalla PF, Gallily R, Tchilibon S, Fride E, Mechoulam R, Feldmann M. A novel synthetic, nonpsychoactive cannabinoid acid (HU-320) with antiinflammatory properties in murine collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. mars 2004;50(3):985-98.
387. Selvi E, Lorenzini S, Garcia-Gonzalez E, Maggio R, Lazzerini PE, Capecchi PL, et al. Inhibitory effect of synthetic cannabinoids on cytokine production in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Clin Exp Rheumatol*. août 2008;26(4):574-81.

388. Naidu PS, Kinsey SG, Guo TL, Cravatt BF, Lichtman AH. Regulation of inflammatory pain by inhibition of fatty acid amide hydrolase. *J Pharmacol Exp Ther.* juill 2010;334(1):182-90.
389. Eros G, Ibrahim S, Siebert N, Boros M, Vollmar B. Oral phosphatidylcholine pretreatment alleviates the signs of experimental rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):R43.
390. Lowin T, Zhu W, Dettmer-Wilde K, Straub RH. Cortisol-mediated adhesion of synovial fibroblasts is dependent on the degradation of anandamide and activation of the endocannabinoid system. *Arthritis Rheum.* déc 2012;64(12):3867-76.
391. Rodríguez Mesa XM, Moreno Vergara AF, Contreras Bolaños LA, Guevara Moriones N, Mejía Piñeros AL, Santander González SP. Therapeutic Prospects of Cannabinoids in the Immunomodulation of Prevalent Autoimmune Diseases. *Cannabis Cannabinoid Res.* juin 2021;6(3):196-210.
392. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* janv 2006;45(1):50-2.
393. Hendricks O, Andersen TE, Christiansen AA, Primdahl J, Hauge EM, Ellingsen T, et al. Efficacy and safety of cannabidiol followed by an open label add-on of tetrahydrocannabinol for the treatment of chronic pain in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis: protocol for a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *BMJ Open.* 4 juin 2019;9(6):e028197.
394. Failing CJ, Boehnke KF, Riebschleger M. Cannabidiol (CBD) Use among children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 13 déc 2021;19(1):171.
395. Ishida JH, Zhang AJ, Steigerwald S, Cohen BE, Vali M, Keyhani S. Sources of Information and Beliefs About the Health Effects of Marijuana. *J Gen Intern Med.* janv 2020;35(1):153-9.
396. Wheeler M, Merten JW, Gordon BT, Hamadi H. CBD (Cannabidiol) Product Attitudes, Knowledge, and Use Among Young Adults. *Subst Use Misuse.* 2020;55(7):1138-45.
397. Vela J, Dreyer L, Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Duch KS, Kristensen S. Cannabidiol treatment in hand osteoarthritis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 1 juin 2022;163(6):1206-14.
398. Hegde VL, Hegde S, Cravatt BF, Hofseth LJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Attenuation of experimental autoimmune hepatitis by exogenous and endogenous cannabinoids: involvement of regulatory T cells. *Mol Pharmacol.* juill 2008;74(1):20-33.
399. Lahat A, Lang A, Ben-Horin S. Impact of cannabis treatment on the quality of life, weight and clinical disease activity in inflammatory bowel disease patients: a pilot prospective study. *Digestion.* 2012;85(1):1-8.
400. Mathur K, Vuppalanchi V, Gelow K, Vuppalanchi R, Lammert C. Cannabidiol (CBD) Consumption and Perceived Impact on Extrahepatic Symptoms in Patients with Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci.* janv 2020;65(1):322-8.
401. Onesti E, Frasca V, Ceccanti M, Tartaglia G, Gori MC, Cambieri C, et al. Short-Term Ultramicronized Palmitoylethanolamide Therapy in Patients with Myasthenia Gravis: a

- Pilot Study to Possible Future Implications of Treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;18(3):232-8.
402. Lecru L, Desterke C, Grassin-Delyle S, Chatziantoniou C, Vandermeersch S, Devocelle A, et al. Cannabinoid receptor 1 is a major mediator of renal fibrosis. *Kidney Int*. juill 2015;88(1):72-84.
403. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Clauw DJ, Jamal S, Karsh J, LeClercq S, et al. Rheumatologists lack confidence in their knowledge of cannabinoids pertaining to the management of rheumatic complaints. *BMC Musculoskelet Disord*. 30 juill 2014;15:258.
404. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. déc 1990;16(3):199-208.
405. Mbvundula EC, Bunning RAD, Rainsford KD. Arthritis and cannabinoids: HU-210 and Win-55,212-2 prevent IL-1alpha-induced matrix degradation in bovine articular chondrocytes in-vitro. *J Pharm Pharmacol*. mars 2006;58(3):351-8.
406. Laragione T, Cheng KF, Tanner MR, He M, Beeton C, Al-Abed Y, et al. The cation channel Trpv2 is a new suppressor of arthritis severity, joint damage, and synovial fibroblast invasion. *Clin Immunol*. juin 2015;158(2):183-92.
407. Gui H, Liu X, Liu LR, Su DF, Dai SM. Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates synovitis and joint destruction in collagen-induced arthritis. *Immunobiology*. 1 juin 2015;220(6):817-22.
408. Britch SC, Goodman AG, Wiley JL, Pondelick AM, Craft RM. Antinociceptive and Immune Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol or Cannabidiol in Male Versus Female Rats with Persistent Inflammatory Pain. *J Pharmacol Exp Ther*. juin 2020;373(3):416-28.
409. Verrico CD, Wesson S, Konduri V, Hofferek CJ, Vazquez-Perez J, Blair E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain*. 1 sept 2020;161(9):2191-202.
410. Haj CG, Sumariwalla PF, Hanuš L, Kogan NM, Yektin Z, Mechoulam R, et al. HU-444, a Novel, Potent Anti-Inflammatory, Nonpsychotropic Cannabinoid. *J Pharmacol Exp Ther*. oct 2015;355(1):66-75.
411. Al-Ghezi ZZ, Busbee PB, Alghetaa H, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Combination of cannabinoids, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), mitigates experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by altering the gut microbiome. *Brain Behav Immun*. nov 2019;82:25-35.
412. González-García C, Torres IM, García-Hernández R, Campos-Ruiz L, Esparragoza LR, Coronado MJ, et al. Mechanisms of action of cannabidiol in adoptively transferred experimental autoimmune encephalomyelitis. *Exp Neurol*. déc 2017;298(Pt A):57-67.
413. Lyman WD, Sonett JR, Brosnan CF, Elkin R, Bornstein MB. Delta 9-tetrahydrocannabinol: a novel treatment for experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. juin 1989;23(1):73-81.
414. Wirguin I, Mechoulam R, Breuer A, Schezen E, Weidenfeld J, Brenner T. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by cannabinoids. *Immunopharmacology*. déc 1994;28(3):209-14.

415. Achiron A, Miron S, Lavie V, Margalit R, Biegon A. Dexanabinol (HU-211) effect on experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for the treatment of acute relapses of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 3 janv 2000;102(1):26-31.
416. Arevalo-Martin A, Molina-Holgado E, Guaza C. A CB1/CB2 receptor agonist, WIN 55,212-2, exerts its therapeutic effect in a viral autoimmune model of multiple sclerosis by restoring self-tolerance to myelin. *Neuropharmacology.* 1 sept 2012;63(3):385-93.
417. Barichello T, Ceretta RA, Generoso JS, Moreira AP, Simões LR, Comim CM, et al. Cannabidiol reduces host immune response and prevents cognitive impairments in Wistar rats submitted to pneumococcal meningitis. *Eur J Pharmacol.* 15 déc 2012;697(1-3):158-64.
418. Lucattelli M, Fineschi S, Selvi E, Garcia Gonzalez E, Bartalesi B, De Cunto G, et al. Ajulemic acid exerts potent anti-fibrotic effect during the fibrogenic phase of bleomycin lung. *Respir Res.* 6 mai 2016;17(1):49.
419. Gonzalez EG, Selvi E, Balistreri E, Akhmetshina A, Palumbo K, Lorenzini S, et al. Synthetic cannabinoid ajulemic acid exerts potent antifibrotic effects in experimental models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* sept 2012;71(9):1545-51.
420. Li X, Kaminski NE, Fischer LJ. Examination of the immunosuppressive effect of delta9-tetrahydrocannabinol in streptozotocin-induced autoimmune diabetes. *Int Immunopharmacol.* avr 2001;1(4):699-712.
421. Jan TR, Farraj AK, Harkema JR, Kaminski NE. Attenuation of the ovalbumin-induced allergic airway response by cannabinoid treatment in A/J mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1 avr 2003;188(1):24-35.
422. Borrelli F, Aviello G, Romano B, Orlando P, Capasso R, Maiello F, et al. Cannabidiol, a safe and non-psychotropic ingredient of the marijuana plant *Cannabis sativa*, is protective in a murine model of colitis. *J Mol Med (Berl).* nov 2009;87(11):1111-21.
423. Weiss L, Zeira M, Reich S, Slavin S, Raz I, Mechoulam R, et al. Cannabidiol arrests onset of autoimmune diabetes in NOD mice. *Neuropharmacology.* janv 2008;54(1):244-9.
424. Li K, Feng J yan, Li Y yu, Yuece B, Lin X hong, Yu L ying, et al. Anti-inflammatory role of cannabidiol and O-1602 in cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Pancreas.* janv 2013;42(1):123-9.
425. Ribeiro A, Ferraz-de-Paula V, Pinheiro ML, Vitoretti LB, Mariano-Souza DP, Quinteiro-Filho WM, et al. Cannabidiol, a non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A(2A) receptor. *Eur J Pharmacol.* 5 mars 2012;678(1-3):78-85.
426. Pathak S, Kumar KR, Kanta H, Carr-Johnson F, Han J, Bashmakov A, et al. Fatty Acid Amide Hydrolase Regulates Peripheral B Cell Receptor Revision, Polyreactivity, and B1 Cells in Lupus. *J Immunol.* 15 févr 2016;196(4):1507-16.
427. Xu H, Cheng CL, Chen M, Manivannan A, Cabay L, Pertwee RG, et al. Anti-inflammatory property of the cannabinoid receptor-2-selective agonist JWH-133 in a rodent model of autoimmune uveoretinitis. *J Leukoc Biol.* sept 2007;82(3):532-41.
428. Gentili M, Ronchetti S, Ricci E, Di Paola R, Gugliandolo E, Cuzzocrea S, et al. Selective CB2 inverse agonist JTE907 drives T cell differentiation towards a Treg cell phenotype

- and ameliorates inflammation in a mouse model of inflammatory bowel disease. *Pharmacological Research*. 1 mars 2019;141:21-31.
429. Lee WS, Erdelyi K, Matyas C, Mukhopadhyay P, Varga ZV, Liaudet L, et al. Cannabidiol Limits T Cell-Mediated Chronic Autoimmune Myocarditis: Implications to Autoimmune Disorders and Organ Transplantation. *Mol Med*. sept 2016;22:136-46.
430. Karsak M, Gaffal E, Date R, Wang-Eckhardt L, Rehnelt J, Petrosino S, et al. Attenuation of allergic contact dermatitis through the endocannabinoid system. *Science*. 8 juin 2007;316(5830):1494-7.
431. Gaffal E, Cron M, Glodde N, Tüting T. Anti-inflammatory activity of topical THC in DNFB-mediated mouse allergic contact dermatitis independent of CB1 and CB2 receptors. *Allergy*. août 2013;68(8):994-1000.
432. Martyanov V, Nesbeth Y, Cai G, Wood TA, Reder J, Constantine S, White B, Spiera RF, Whitfield ML. Effect of Anabasum (JBT-101) on Gene Expression in Skin Biopsies from Subjects with Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (dcSSc) and the Relationship of Baseline Molecular Subsets to Clinical Benefit in the Phase 2 Trial [abstract]. In *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl 10).; Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/effect-of-anabasum-jbt-101-on-gene-expression-in-skin-biopsies-from-subjects-with-diffuse-cutaneous-systemic-sclerosis-dcsc-and-the-relationship-of-baseline-molecular-subsets-to-clinical-benefit/>. Accessed September 5, 2022.
433. Zurier RB, Rossetti RG, Burstein SH, Bidinger B. Suppression of human monocyte interleukin-1 β production by ajulemic acid, a nonpsychoactive cannabinoid. *Biochemical Pharmacology*. 15 févr 2003;65(4):649-55.
434. Parker J, Atez F, Rossetti RG, Skulas A, Patel R, Zurier RB. Suppression of human macrophage interleukin-6 by a nonpsychoactive cannabinoid acid. *Rheumatol Int*. mai 2008;28(7):631-5.
435. Rossi F, Tortora C, Palumbo G, Punzo F, Argenziano M, Casale M, et al. CB2 Receptor Stimulation and Dexamethasone Restore the Anti-Inflammatory and Immune-Regulatory Properties of Mesenchymal Stromal Cells of Children with Immune Thrombocytopenia. *Int J Mol Sci*. 28 févr 2019;20(5).
436. Wójcik P, Garley M, Wroński A, Jabłońska E, Skrzydlewska E. Cannabidiol Modifies the Formation of NETs in Neutrophils of Psoriatic Patients. *Int J Mol Sci*. 16 sept 2020;21(18).

Annexes

Tableau 1. Voies d'administration et durée de l'effet des médicaments à base de cannabis (117). (page 51)

Tableau 2. Liste des méta-analyses des essais randomisés évaluant les cannabinoïdes comme antalgiques. (page 178)

Tableau 3. Données précliniques *in vitro* et *in vivo* dans les modèles animaux et chez l'humain des effets anti-inflammatoires des cannabinoïdes. (page 180)

Tableau 4. Essais randomisés de phase III évaluant l'acide ajulemique dans des pathologies autoimmunes. (page 185)

Tableau 5. Effets immunologiques des endocannabinoïdes chez l'animal et l'Homme. Adapté de Chiurchù et al., Immunology 2015 (148). (page 188)

Formulaire de recueil de données, étude CANNALIM. (page 188)

Flow chart schématisant la recherche de revue systématique de la littérature sur le cannabis et ses dérivés et les pathologies autoimmunes dans PubMed. (page 187)

Tableau 2. Liste des méta-analyses des essais randomisés évaluant les cannabinoïdes comme antalgiques.

Auteurs (date)	Nombre d'études	Période	N*	Type d'études	Cannabinoïdes évalués (nombre études)	Type de douleur (nombre études)	Conclusion des auteurs
Campbell (2002)	9	1975 à 1997	222	essais randomisés (vs placebo sauf 4 vs codéine et 1 vs secobarbital)	BPP (1), THC (4), NIB (1), levonantradol (2)	DCC (5), douleur post-opératoire (2)	Pour la DCC, le THC montrait un effet antalgique dose-dépendant, avec une dose de 10 mg de THC équivalente à celle de 60 mg de codéine
Martin -Sanchez (2009)	18	1975 à 2008	1799	essais randomisés (vs placebo sauf 3 vs codéine et 1 vs secobarbital)	THC/CBD 2,7/2,5 mg (8), BPP (1), divers (1), DBN (1), THC (2), nabilone (2), NIB (1)	DN (3), PR (1), DCC (6), SEP (4), mixtes (2) musculo-squelettiques (1), FM (1)	différence moyenne standardisée de - 0.61 (95 % CI - 0.84 à - 0.37) sur l'EVA douleur
Lynch (2011)	18	2003 à 2010	776	essais randomisés (vs placebo sauf 1 vs dihydrocodeine)	Cannabis inhalé (THC 0 à 9,4 %) (4), orobuccal (THC/CBD)(7), nabilone (4), DBN (2), acide ajulemique (2)	DN (9), PR (1), mixte (1), douleur médullaire (1), FM (1), DS (1)	effet antalgique, amélioration sommeil (cannabis inhalé); effet antalgique, amélioration sommeil, diminution activité inflammatoire de la PR (DAS28), amélioration du PDI (orobuccal); effet antalgique, amélioration du FIQ (nabilone), effet antalgique (DBN)
Whiting (2015)	28	2005 à 2014	4535	essais randomisés (vs placebo sauf 1 vs amitriptyline)	THC/CBD (13), cannabis inhalé (4), nabilone (5), orobuccal (THC) (3), DBN (2), acide ajulemique (1), THC oral (1)	DN (17), DCC (3), FM (2), DS (1), PR (1), mixtes (3)	effet antalgique (8 essais, THC et THC/CBD), pas d'effet sur qualité de vie
De Vita (2018)	18	1974 à 2016	442	essais randomisés (vs placebo sauf 1 vs parallèle entre extraits THC et dronabinol)	Extraits de cannabis THC (1,98 à 8 %) (7), DBN (4), nabilone (2), AZD1940 (2), THC (5), HU210 (1)	douleur aigüe expérimentale	augmentation modérée des seuils douloureux et de la tolérance vis-à-vis de la douleur, sans réduction de l'intensité de la douleur
Stockings (2018)	47	1990 à 2017	ND	essais randomisés (vs placebo) (47), études observationnelles (51)	extraits (8), DBN (10), THC (5), nabiximols (15), nabilone (8),	DCNC (18), DN (25), PR (1), FM (3)	13 des essais randomisés rapportaient une réduction significative d'au moins 30 % de la douleur (OR 1.46, 95% CI 1.16-1.84), amélioration du PGIC pour 9 essais, pas d'amélioration qualité de vie

					CT-3 (1)		
Fisher (2020)	36	2004 à 2018	7217	essais randomisés (vs placebo sauf 1 vs naproxène, 1 vs piritramide, 1 vs codéine)	AZD1940 (1), nabilone (2), THC (5), nabiximols (17), GW842166 (1), PEA (3), DBN (2), extraits (6), FAAH (1)	douleur aiguë (4), lombosciatalgie (1), DCC (7), syndrome du canal carpien (1), SEP (10), DN (13), douleur pelvienne (1)	Un effet antalgique significatif (diminution de 30 à 50 % de l'intensité de la douleur) était observé pour l'utilisation du cannabis sur moins de 7 jours et le nabiximols mais avec des niveaux de preuve très faible.

* nombre de participants uniquement pour les essais sur la douleur. ND : non déterminé

AZD1940 : agoniste de CB1 et CB2 ; BPP : benzopyranoperidine ; CBD : cannabidiol ; DBN : dronabinol DCC : douleur chronique en lien avec le cancer; DCNC : douleur chronique non cancéreuse ; DN : douleurs neuropathiques ; DS : douleurs liées à la spasticité (hors SEP) ; FAAH : *fatty acid amide hydrolase* ; FIQ : functional index questionnaire ; FM : fibromyalgie ; GW842166 : agoniste de CB2 ; HU-210 : analogue synthétique des CB ; NIB : analogues nitrés du THC ; PDI : pain disability index ; PEA : palmitoylethanolamide ; PGIC : patient global impression of change ; THC : tétrahydrocannabinol.

Tableau 3. Données précliniques *in vitro* et *in vivo* dans les modèles animaux et chez l'humain des effets anti-inflammatoires des cannabinoïdes.

IN VIVO (animal)						
Modèle	Base modèle	Molécule	V A	M	Résultats	Auteurs, journal, année
Arthrite (rat)	injections SC IL 1, TNF α	AJA	V O	P R	diminution inflammation synoviale sur le plan histologique via inhibition Cox2, de l'adhésion leucocytaire	Zuriet et al. Arthritis Rheum 1998 (383)
Arthrite (bovin) <i>in vitro</i>	culture de chondrocytes bovin	HU-210, WIN55,212 \pm IL-1	N	P R	Inhibition de la production de protéoglycanes induite par l'IL-1, la dégradation du collagène; WIN55,122 inhibe la production de PGE2, expression iNOS, Cox-2 et NFkB	Mbvundula et al. J Pharm Pharmacol 2006 (405)
Arthrite (souris)	injections SC de collagène type II bovin	HU-320	I P	P R	diminue atteinte clinique, atrophie articulaire. <i>In vitro</i> , diminue recrutement lymphocyte, production TNF α	Sumariwalla et al, Arthritis Rheum 2004 (386)
Arthrite (souris)	injections SC de collagène type II bovin	CBD	IP V O	P R	amélioration du score clinique d'arthrite, de l'atteinte histologique, suppression sécrétion de TNF α (et celle via stimulation par LPS), diminue prolifération des LTh1 et sécrétion IFN- γ	Malfait et al. Proc Natl Acad Sci 2000 (385)
Arthrite (rat)	injection d'adjuvant de Freund	CBD	T D	P R	réduction significative de l'œdème articulaire, la douleur, l'infiltration en cellules immunitaires inflammatoires et l'amincissement de la membrane synoviale d'une manière dose-dépendante	Hammell et al. Eur J Pain 2016 (280)
Arthrite (souris) <i>in vitro</i> + synoviocytes chez PR	Arthrite induite par le pristane et sérum KRN	O1821 (agoniste de TRPV2)	N	P R	diminution sévérité de l'arthrite, signes cliniques inflammatoires et lésions histologiques, inhibition de l'invasion par FLS (fibroblasts-like synoviocytes), diminution expression IL-1 β , MMP2/3	Laragione et al. Clin Immunol 2015 (406)
Arthrite (souris)	injections SC de collagène type II bovin	HU-308 (agoniste sélectif CB2R)	I P	P R	diminution sévérité de l'arthrite, des lésions histologiques, inhibition production IL-6 et TNF α	Gui et al. Immunobiology 2015 (407)
Arthrite (souris)	injection intraplantaire de CFA	THC, CBD	I P	P R	diminution du seuil douloureux d'une stimulation mécanique, effet antialloodyne (THC > CBD), antihyperalgésique	Britch et al. J pharmacol Exp Ther 2020 (408)
Arthrose (chien)	néant (essai randomisé de chiens atteints arthrose)	CBD	V O	A	effet antalgique sur amélioration mobilité (évalué par propriétaires et vétérinaires)	Verrico et al. Pain 2020 (409)
Douleur inflammatoire (souris)	injection SC de zymosan	HU-444	I P V O	D I	effet antinociceptif (supérieur à celui de l'aspirine et tramadol), diminution de la sécrétion de TNF α	Haj et al. Pharmacol Pharm 2015 (410)

EMA (souris)	injections SC MOG/CFA et toxine de <i>Bordetella pertussis</i>	CBD + THC (1:1)	I P S	M S	diminution sécrétion IL-17A, augmentation IL-10 et TGF β	Al-Ghezi et al. Brain Behav Immun 2019 (411)
EMA (souris)	injections SC de MBP et souche <i>Mycobacterium tuberculosis</i> tuée	CBD	I P	M S	retarde début de l'EMA, diminution des signes cliniques d'EMA, des sécrétions d'IFN- γ , IL-17 et de l'infiltrat lymphocytaire LT	Gonzalez-Garcia et al. Exp Neurol 2017 (412)
EMA (rat, cochon)	injections SC de MBP et souche <i>Mycobacterium tuberculosis</i> tuée	Δ 9-THC	V O	S E P	réduction mortalité liée à l'EAE (survie 95 % vs 2 %)	Lyman et al, J Neuroimmunol 1989 (413)
EMA (rat)	injections SC de MBP et souche <i>Mycobacterium tuberculosis</i> tuée	Δ 8-THC	V O	S E P	diminution de l'activité de la maladie	Wirguin et al, Immunopharm 1994 (414)
EMA (rat)	injections SC de MBP et souche <i>Mycobacterium tuberculosis</i> tuée	dexanabinol (HU-211)	I V	S E P	diminution de l'activité de la maladie et TNF	Achiron et al, J Neuroimmunol 2000 (415)
EMA (souris)	injection intracérébrale du virus Theiler de l'encéphalomyélite virale murine (TMEV)	WIN55,212	I P	S E P	diminution de l'activité de la maladie à la phase initiale, de la différenciation des LTCD4 vers profil Th1	Croxford et Miller, J Clin Invest 2003 (209)
EMA (souris)	injection intracérébrale du virus Theiler de l'encéphalomyélite virale murine (TMEV)	WIN55,212	I P	S E P	diminution de l'activation microgliale, de l'expression du CMH type II, du nombre de LTCD4 infiltrant le cordon médullaire	Arevalo-Martin et al. J Neurosci 2003 (416)
Méningite (rat)	méningite pneumococcique	CBD	I P	M C	prévention de la détérioration cognitive, diminution sécrétion TNF α	Barichello et al. Eur J Pharmacol 2012 (417)
Fibrose pulmonaire (souris)	Bléomycine	AJA	V O	F P I	diminue du processus fibrosant (évaluation morphométrique, teneur pulmonaire en HO-proline)	Lucattelli et al. Respir res 2016 (418)
ScS (souris)	injection SC bléomycine, souris mutée pour TGF beta	AJA	V O	S c S	prévient fibrose (diminution excès production collagène et prolifération myofibroblaste) et réduit atrophie cutanée	Gonzalez-Garcia et al. Ann Rheum Dis 2012 (419)
Douleur (souris)	injection SC de formaline	AJA	I V	d	Diminution du comportement douloureux	Burstein et al. Life Sci 1998 (383)
Douleur (souris)	injection SC de formaline	endocannabinoïdes (AEA, PEA)	I V ,	d	blocage uniquement comportement douloureux phase précoce par AEA (car t1/2 courte), blocage 2 phases par PEA et agonistes (WIN-55212-2, HU-210), effet analgésique bloqué par antagoniste de CB1 pour AEA et de CB, effet pour administration locale (vs systémique), concentrations locales uniquement (pas dans	Calignano et al. Nature 1998 (146)

			I P		SNC), potentialisation si AEA + PEA, blocage CB1 provoque hyperalgésie et CB2 uniquement phase précoce	
Diabète (souris)	diabète auto-immun induit par streptozocine	Δ^9 -THC	V O	D	diminution résistance à l'insuline, des sécrétions en TNF α , IFN- γ , IL-12	Li et al. Int Immunopharmacol 2001 (420)
Asthme (souris)	injection IP d'ovalbumine puis aérosols	Δ^9 -THC, CBN	I P	A	diminution des mRNA des cytokines "pro-allergisantes" (IL 2, 4, 5, 13), des IgE totales et spécifiques de l'ovalbumine et de l'hypersécrétion de mucus	Jan et al. Toxic Appl Pharma 2003 (421)
Colite (souris)	injection intracolique de DNBS	CBD, CBG	I P	M I C I	diminution sécrétion IL-1 β et des lésions histologiques de colite, augmentation IL-10	Borrelli et al. J Mol Med (Berl) 2009 (422)
DN et arthrite (rat)	ligature du nerf sciatique, injection intraplantaire complexe de Freund	CBD	V O	D N , P R	effet antihyperalgésique, pas d'effet sur sécrétion de TNF α	Costa et al. Eur J Pharmacol 2007 (277)
Diabète type 1 (souris)	souris diabétique NOD/LTJ	CBD	I P	D	diminution des signes cliniques et des lésions histologiques du diabète, des sécrétions IL 12, augmentation sécrétion IL-10	Weiss et al. Neuropharmacol 2008 (423)
Pancréatite (rat)	injection intrapéritonéale de céruléine	O-1602, CBD	I P	P	diminution des atteintes histologiques de pancréatite, des sécrétions d'IL-6 et TNF α	Li et al. Pancreas 2013 (424)
Lésion pulmonaire aigüe (souris)	instillation intranasale de LPS	CBD	I P	S D R A	diminution de la migration leucocytaire intrapulmonaire, de la sécrétion de TNF α	Ribeiro et al. Eur J Pharmacol 2012 (425)
GNA lupique	Souris NZB/NZW	CBD	S C	L E S	Sous CBD, protéinurie plus élevée, croissants focaux glomérulaires à l'anapath, tendance à une diminution de la survie. Pas de différence significative pour le titre d'anti DNA	Katz-Talmor et al. IMAJ 2018 (366)
LES	Souris C57BL/6	Inhibiteur de FAAH (URB597)	I P	L E S	Diminue l'hyperexpression du BCR, le taux d'immunoglobulines	Pathak et al. J Immunol 2016 (426)
Uvéo rétinite auto-immune (souris)	Immunsation SC par IRBPp	JWH-133	I P	U	Diminution des signes cliniques, de la réponse immunitaire au stimulus antigénique notamment via réduction TLR4	Xu et al. J Leukoc Biol 2007 (427)
Colite inflammatoire (souris)	Induction de la colite par du DNBS intrarectal	JTE907 (agoniste inverse de CB2)	I P	M I C I	Le JTE907 induit un phénotype Treg et améliore la sévérité clinique de la colite	Gentili et al. Pharmacol Res 2019 (428)

Myocardite auto-immune (souris)	Injections SC d'un peptide immunogène (MyHC α)	CBD	I P	M A I	Le CBD diminue significativement l'invasion cellulaire inflammatoire et la nécrose myocardique, réduit l'expression des marqueurs cellulaires des LT, macrophages et des ARNm codant les cytokines proinflammatoires (IL-1 β , IL-6, IFN γ) et la NADPH oxydase, réduit l'évolution vers la fibrose, améliore les paramètres cardiorhéologiques	Lee et al . Mol med 2016 (429)
Dermatite de contact allergique	Souris déficiente en CBR ou FAAH	THC	C	D	Souris déficientes en CB2 ou FAAH ont une réaction allergique exacerbée, antagoniste de CBR exacerbe également la réaction allergique, le THC l'atténue	Karsak et al. Science 2007, Gaffal et al. Allergy 2013 (430,431)
IN VITRO (humain)						
ScS	culture fibroblastes chez ScS contre sains	AJA	N	S c S	diminution excès production collagène et de l'expression des gènes codant les ExtraCellular Matrix proteins (ECM) via inhibition production TGF β , activation PPAR-gamma (corrélés avec amélioration du score de Rodnan)	Garcia-Gonzalez et al, Ann Rheum Dis 2012 et Martyanov et al, Arthritis Rheumatol 2017 (419,432)
DM	culture de PBMCs chez DM (n = 18) en présence ou non LPS	AJA	N	D M	diminution production TNF α , IFN α et β	Robinson et al. J Invest Dermatol 2017 (373)
PR	culture de PBMCs chez sujets sains (n = 7) et monocytes synoviaux chez PR (n = 3) en présence ou non LPS	AJA	N	P R	diminution de la sécrétion IL-1 β , TNF α	Zurier et al. Biochem Pharmacol 2003 (433)
PR	culture de PBMCs chez PR en présence ou non LPS	AJA	N	P R	diminution de la sécrétion IL-6 de manière dose dépendante	Parker et al. Rheumatol Int 2008 (434)
PR	culture de synoviocytes chez PR en présence ou non d'IL-1	CP55,940; WIN55,212	N	P R	diminution de la sécrétion IL-6, IL-8	Selvi et al. Clin Exp Rheum 2008 (387)
PTI	Culture de MSCs issues de la moelle osseuse (PTI n = 2, sujets sains n = 2) \pm LPS	JWH-133 et/ou DXM	N	P T I	Les taux d'ARNm codant les CB2 sont significativement plus bas pour les sujets atteints d'un PTI, le JWH-133 et/ou DXM diminuent les taux d'IL-6 et augmentent celui d'IL-4, diminuent l'apoptose cellulaire, diminuent le taux de LT, effets « réversés » par l'incubation avec un agoniste inverse de CB2	Rossi et al. Int J Mol Sci 2019 (435)
Psoriasis	Culture de PNN (psoriasis n = 28, sujets sains n = 14) \pm LPS	CBD	N	P s o	Le pourcentage de PNN produisant une grande quantité de radicaux libres oxygénés via la NADPH oxydase (NETosis) est plus élevé chez les sujets atteints de psoriasis. Le CBD diminue le nombre de PNN en NETosis induits par le LPS, le taux de MPO et d'élastase	Wójcik et al. Int J Mol Sci 2020 (436)
Maladie coeliaque	Culture de macrophages issus PBMCs (maladie coeliaque n = 10, sujets sains n = 10)	JWH-133	N	M C	Le JWH-133 module le métabolisme du fer des macrophages, réduit le relargage cytokinique (IL-6, IL-15)	Tortora et al. Biomedicine 2022

IN VIVO (humain)

SEP	SEP secondairement et primaire progressive (n = 16)	extraits Cannabis sativa (THC 2,5 mg, 20-30 % cannabidiol, < 5 % autres cannabinoïdes) et dronabinol	V O	N	augmentation modeste de la production de TNF α pour cellules stimulées par LPS, IL12 40	Killestein et al, J Neuroimmunol 2003 (245)
ScS	ScS diffuse, recevant AJA (n = 27) vs placebo (n = 15)	AJA (5 mg/j à 20 mg x 2 /j)		N	amélioration du score ACR CRISS sur 16 semaines	Spiers et al, Arthritis Rheumatol 2020 (372)
PR	PR non contrôlée par antalgiques, antiinflammatoires, DMARDs	Nabiximols		N	amélioration échelle numérique douleur lors mouvements et repos, qualité sommeil, DAS28	Blake et al. Rheumatol (Oxf) 2006 (392)

Abréviations

Agonistes de CB2 : JWH-133

AJA : acide ajulemique (ou lenabasum); CBD : cannabidiol; Cox2 : cyclooxygénase de type 2; DMARDs : disease-modifying antirheumatic drugs; DXM : dexaméthasone; EMA : encéphalomyélite aiguë autoimmune; FAAH : fatty acid amide hydrolase , M : pathologie humaine correspondante (avec les correspondances suivantes : A = arthrose; AST = asthme, D = diabète, d = comportement douloureux; DN = douleur neuropathique, LES : lupus érythémateux systémique, MAI : myocardite autoimmune, PR = polyarthrite rhumatoïde, Pso : psoriasis; SEP = sclérose en plaques, U = uvéite); MSCs : mesenchymal stromal cells; N : néant; PBMCs : peripheral blood mononuclear cells; PTI : purpura thrombopénique immunologique ; ScS : sclérodémie systémique; Treg : lymphocytes T régulateurs; TLR4 : Toll-Like Receptor de type 4 ; VA : voie d'administration des cannabinoïdes (avec les correspondances suivantes : IP = intrapéritonéale, VO : voie orale ; TD : transdermique) ;

Tableau 4. Essais randomisés de phase III évaluant l'acide ajulemique dans des pathologies autoimmunes.

Nom	NCT	Sponsor	Phase	Design	Pathologies	Molécule	Date	Nb	Obj Primaires	Secondaires	Investigateurs	Statut
RESOLVE-1	03398837	Corbus Ph Inc	III	Multicentrique (60 sites) Double aveugle Randomisé Vs placebo	ScS	Lenabasum oral (5 mg x 2/j, 20 mg x 2 ou placebo), 52 semaines	Dec 2017 à mars 2020	375	ACR CRISS (mRSS, CVF, éval patient/médecin, HAQ-DI)	- mRSS - HAQ-DI - CVF	Robert Spiera (New-York) Chris Denton (Londres)	Terminé Publié dans clinicaltrials
DETERMINE	03813160	Corbus Ph Inc	III	Multicentrique (51 sites) Double aveugle Randomisé Vs placebo	DM	Lenabasum oral (5 mg x 2/j, 20 mg x 2, 20 mg + placebo ou placebo), 52 semaines	Dec 2018 à dec 2021	150	TIS	- force musculaire (8 groupes) - CDASI - IGA - SF-36 - dose CTC - CVF - éval effets indés et tolérance	Victoria Werth (Pennsylvania) Chester Oddis (Pittsburgh)	Recrutement terminé Non publié
ALE09	03093402	NIAID Corbus Ph Inc	III	Multicentrique Double aveugle Randomisé Vs placebo	LES	Lenabasum (5 mg x 2/j, 20 mg x 2/j ou placebo), 84 jours (prises) puis 28 jours (suivi)	Janvier 2018 à mars 2021	109	NRS-Pain à 84 jours	- NRS-Pain avant chaque visite - BILAG-2004 et total - SELENA-SLEDAI - PGA - PROMIS - tt satisfaction - SRI - CRP, IFNa/g, IL6, TNFa, IL1b, etc - expression signature IFN - expression cyto pro-infla dans PBMCs avant et après TLR stimulation - expression lipides pro-infla - cc Pl en JBT-101	Meggan Mackay (NY) Robert Zurier (NY)	Terminé Publié dans clinicaltrials

ACR-CRIS : American College of Rheumatology Combined Response Index in diffuse cutaneous Systemic Sclerosis score = change in mRSS, FVC % predicted, physician and patient global assessments, and HAQ-DI.

ALE09 : JBT-101 in Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

CDASI : Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index activity score = 15 different anatomical locations is rated using three activity (erythema, scale, erosion/ulceration) and two damage (poikiloderma, calcinosis) measures. The presence and severity of Gottron's papules, periungual changes and alopecia are also captured.

DETERMINE : Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Lenabasum in Dermatomyositis.

IGA : Investigator Global Assessment (IGA) scale of skin activity = the investigator to score overall skin disease on a 0 to 4 scale; higher scores indicate greater skin disease.

Lenabasum = anabasum = JBT-101 = ajulemic acid = CT-3 = IP751 = CPL7075 = agoniste CB2R

NIAID : National Institute of Allergy and Infectious Diseases

NRS-Pain : Numeric Rating Scale = EVA = appel chaque jour des participants pour évaluer leur EVA max sur les 24 dernières heures

RESOLVE-1 : Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Lenabasum in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis.

TIS : Total Improvement Score = Physician Global Assessment of Disease Activity, Physician Assessment of Extramuscular Disease Activity, Patient Global Assessment of Disease Activity, Health Assessment Questionnaire (patient-reported disability), Manual Muscle Testing (MMT), and muscle enzymes.

Tableau 5. Effets immunologiques des endocannabinoïdes chez l'animal et l'Homme. Adapté de Chiurchù et al., Immunology 2015 (148).

	2-AG	AEA	PEA
Monocytes, macrophages	+ : production NO, adhésion et migration cellulaire (via CB2), libération des chémokines, phagocytose - : production TNF- α , IL-6, molécules d'adhésion cellulaire	+ : production IL 10, phagocytose - : phagocytose médiée par les macrophages, production NO et IL-12	+ : phagocytose, mobilité cellulaire (microglie)
Cellules dendritiques	+ : chimiotactisme, réponse Th1	+ : apoptose (via CB1/CB2), activation des cellules dendritiques, production IFN- γ , IL-12, IL-23 - : production TNF- α , IL-6, IL-12, IFN- α (via CB2), réponse Th1/Th17	
Lymphocytes NK	+ : migration cellulaire (via CB2)		
PNN	+ : production effecteurs antimicrobiens, NO, LTB4 - : migration cellulaire (via RhoA)	+ : phagocytose des agents microbiens - : migration cellulaire	
PNE	+ : chimiotactisme (via CB2), activation cellulaire dépendante de la 15-LOX		
Mastocytes		+ : recrutement des MDSCs - : maturation cellulaire, dégranulation et activation (via CB1)	- : dégranulation et activation des mastocytes
Lymphocytes T	- : production d'IL-2 (via PPAR- γ et COX-2)	+ : apoptose, production IL-10 - : prolifération, activation et migration des LT, prolifération - des LTh17, production TNF- α médiée par le NF- κ B (via CB2), sécrétion IL-2	
Lymphocytes B	+ : migration, chimiotactisme, différenciation, séquestration dans la moelle osseuse et splénique des LB, conversion IgM vers IgE		

+ : stimulation ; - : inhibition

AEA : N-arachidonylethanolamide ou anandamide; 2-AG : 2-arachidonoyl glycerol; LOX : lipooxygénase; LTB4 : leucotriène B4; MDSCs : myeloid-derived suppressor cells; PEA : palmilethanolamide; PNE : polynucléaires éosinophiles ; PNN : polynucléaires neutrophiles

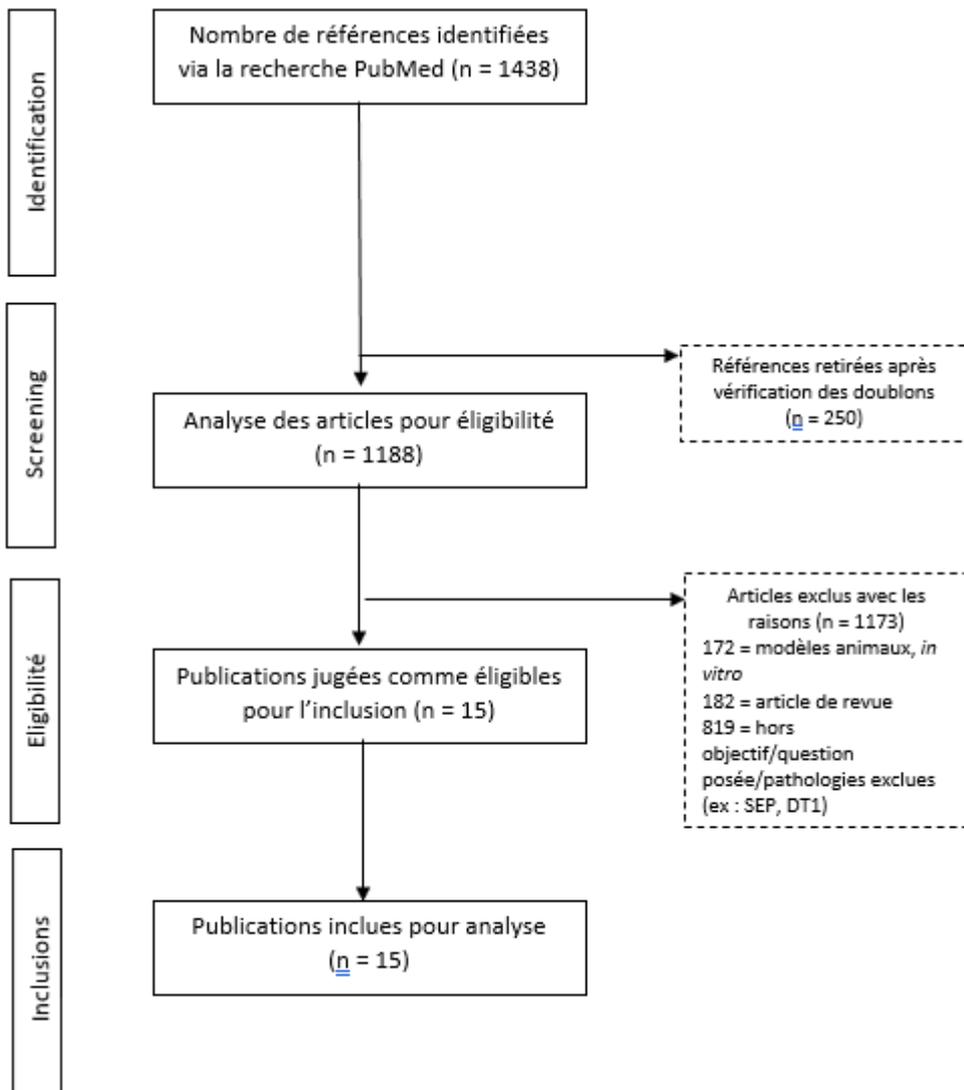


Figure 31. Flow chart schématisant la recherche de revue systématique de la littérature sur le cannabis et ses dérivés et les pathologies autoimmunes dans Pubmed.

Les termes MeSH utilisés étaient « cannabis [or] cannabinoïdes [or] cannabidiol [and] connective tissue diseases [or] autoimmunes diseases [or] systemic lupus erythematosus ».

CANNALIM

ETUDE DE L'EFFET ANTALGIQUE DES CANNABINOIDES CHEZ DES PATIENTS SUIVIS POUR UNE MALADIE DOULOUREUSE CHRONIQUE BASEE SUR UN SCORE DE PROPENSION.

CARACTERISTIQUES PATIENT

Nom (3 premières lettres) Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.	Pathologie principale ayant motivé mise sous cannabinoïde : Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
Prénom (1 ^{ère} lettre) Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.	Comorbidités : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Date de naissance (JJ/MM/AAAA) Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.	Si oui, à préciser.
Poids (kg) : Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.	Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
Sexe <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin	Présence d'une maladie auto-immune : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
	Si oui, à préciser. Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
	Tabac <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ancien <input type="checkbox"/> Actuel

TRAITEMENT CANNABINOÏDE

Date d'inclusion (JJ/MM/AAAA) : Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
N° identifiant ANSM (le cas échéant) : Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
Type de cannabinoïde (principe actif, forme, dosage) : Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
Durée d'exposition (mois) : Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
Consommation antérieure de cannabis : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui. Si oui, depuis quand ? Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.

PRESENCE D'UN CRITERE D'EXCLUSION

Consommation de cannabis ou dérivés dans les 15 jours précédents et pendant la période de l'étude : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Chirurgie ou anesthésie générale pendant la période de l'étude : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Insuffisance rénale aigüe stade AKI \geq I ou une insuffisance rénale chronique avec un DFG $<$ 60 ml/min : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Trouble psychiatrique : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Femme enceinte : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui

EVALUATION INITIALE

Echelle EQ-5D VAS (sur 100)¹ : Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.

Echelle DN4 (sur 100)² : Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.

Echelle HADS pour l'anxiété (sur 21)³ : Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.

Echelle HADS pour la dépression (sur 21)⁴ : Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.

Echelle BPI⁵ : Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.

EFFICACITE DU TRAITEMENT AU COURS DU SUIVI

J0 M1 M2 M3 M6

Echelle EQ-5D VAS

J0 M1 M2 M3 M6

CGI-C⁶ (clinical global impression of change) (sur 7)

J0 M1 M2 M3 M6

PGIC⁷ (patient global impression of change) (sur 7)

TOLERANCE DU TRAITEMENT

Survenue d'effet indésirable(s) : Non Oui.

Si oui, lequel : Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.

Sortie de l'essai : Non Oui.

Si oui, date de sortie (JJ/MM/AAAA) : Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.

Arrêt du traitement pour effet indésirable : Non Oui.

Arrêt du traitement pour inefficacité : Non Oui.

Si oui, date de sortie (JJ/MM/AAAA) : Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.

Durée d'exposition jusqu'à l'arrêt (jours) : Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.

1. EQ-5DTM VAS, disponible sur https://cumming.ucalgary.ca/sites/default/files/teams/122/research/ESCAPE_NA1/pdf_france-french-eq-5d-5l-paper-self-complete-v1.1-id-24730.pdf
2. Echelle DN4. Bouhassira et al. Pain 2005. Disponible sur <https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/08/dn4ok.pdf>
3. et 4. Echelle HADS disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil__echelle_had.pdf
5. BPI (Brief Pain Inventory). Cleeland et al. Ann Acad Med Singap 1994. Disponible sur http://www.npcrc.org/files/news/briefpain_short.pdf
6. CGI-C (Clinical Global Impression of Change), disponible sur https://www.chu.ulg.ac.be/upload/docs/application/pdf/2013-07/2_cgi-c_f_echelle_de_reponse_des_patients_alzheimer_au_traitement.pdf
7. PGIC (Patient Global Impression of Change). Ferguson et al. The Journal of Pain 2009. Disponible sur https://chiro.org/LINKS/OUTCOME/Patients_Global_Impression_of_Change.pdf

AUTRES THERAPEUTIQUES ANTALGIQUES UTILISEES

AVANT LA PERIODE D'ETUDE

- Palier I : ₀ Non ₁ Oui Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
- Palier II : ₀ Non ₁ Oui Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
- Palier III : ₀ Non ₁ Oui Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
- Anti-inflammatoire : ₀ Non ₁ Oui Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
- Antalgique à effet anti-neuropathique : ₀ Non ₁ Oui Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
- Thérapeutique non médicamenteuse : ₀ Non ₁ Oui Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.

PENDANT LA PERIODE D'ETUDE

- Palier I : ₀ Non ₁ Oui Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
- Palier II : ₀ Non ₁ Oui Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
- Palier III : ₀ Non ₁ Oui Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
- Anti-inflammatoire : ₀ Non ₁ Oui Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
- Antalgique à effet anti-neuropathique : ₀ Non ₁ Oui Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
- Augmentation de la posologie d'un antalgique déjà utilisé avant l'entrée dans la période d'étude ou introduction d'un nouvel antalgique ? Si oui, lequel ? ₀ Non ₁ Oui Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.
- Thérapeutique non médicamenteuse : ₀ Non ₁ Oui Cliquez ou appuyez ici entrer du texte.

L'EQ-5D-5L se compose essentiellement de 2 pages : le système descriptif EQ-5D et l'échelle visuelle analogique EQ (EQ VAS).

Le système descriptif comprend cinq dimensions : mobilité, soins personnels, activités habituelles, douleur/inconfort et anxiété/dépression. Chaque dimension comporte 5 niveaux : aucun problème, problèmes légers, problèmes modérés, problèmes graves et problèmes extrêmes. Le patient est invité à indiquer son état de santé en cochant la case à côté de l'énoncé le plus approprié dans chacune des cinq dimensions. Cette décision se traduit par un nombre à 1 chiffre qui exprime le niveau sélectionné pour cette dimension. Les chiffres des cinq dimensions peuvent être combinés en un nombre à 5 chiffres qui décrit l'état de santé du patient.

L'EQ VAS enregistre l'état de santé auto-évalué du patient sur une échelle visuelle analogique verticale, où les paramètres sont étiquetés « La meilleure santé que vous puissiez imaginer » et « La pire santé que vous puissiez imaginer ». L'EVA peut être utilisée comme une mesure quantitative des résultats de santé reflétant le propre jugement du patient.

Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

MOBILITÉ

Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied

J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied

J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied

J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied

Je suis incapable de me déplacer à pied

AUTONOMIE DE LA PERSONNE

Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)

J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)

J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)

J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)

Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

ACTIVITÉS COURANTES (p. ex., travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes

J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes

J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes

J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes

Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

DOULEURS / GÊNE

Je n'ai ni douleur ni gêne

J'ai des douleurs ou une gêne légère(s)

J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)

J'ai des douleurs ou une gêne sévère(s)

J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

ANXIÉTÉ / DÉPRESSION

Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)

Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)

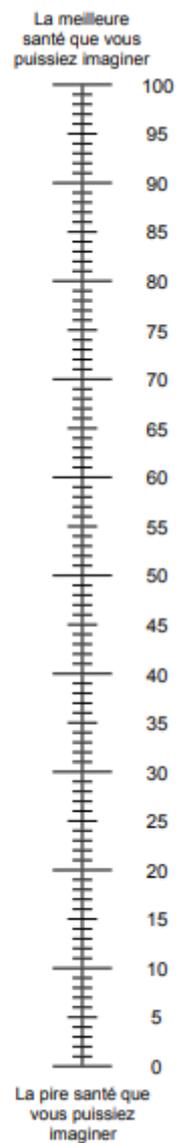
Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)

Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e)

Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

- Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD'HUI.
- Cette échelle est numérotée de 0 à 100.
- 100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer. 0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.
- Veuillez faire une croix (X) sur l'échelle afin d'indiquer votre état de santé AUJOURD'HUI.
- Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l'échelle.

VOTRE SANTÉ AUJOURD'HUI =



QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D et al. Pain 2004 ; 108 (3) : 248-57

Échelle HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale*

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

- La plupart du temps 3
- Souvent 2
- De temps en temps 1
- Jamais 0

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- Oui, tout autant 0
- Pas autant 1
- Un peu seulement 2
- Presque plus 3

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- Oui, très nettement 3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1
- Pas du tout 0

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- Autant que par le passé 0
- Plus autant qu'avant 1
- Vraiment moins qu'avant 2
- Plus du tout 3

5. Je me fais du souci

- Très souvent 3
- Assez souvent 2
- Occasionnellement 1
- Très occasionnellement 0

6. Je suis de bonne humeur

- Jamais 3
- Rarement 2
- Assez souvent 1
- La plupart du temps 0

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

- Oui, quoi qu'il arrive 0
- Oui, en général 1
- Rarement 2
- Jamais 3

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- Presque toujours 3
- Très souvent 2
- Parfois 1
- Jamais 0

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- Plus du tout 3
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
- J'y prête autant d'attention que par le passé 0

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- Oui, c'est tout à fait le cas 3
- Un peu 2
- Pas tellement 1
- Pas du tout 0

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- Autant qu'avant 0
- Un peu moins qu'avant 1
- Bien moins qu'avant 2
- Presque jamais 3

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique

- Vraiment très souvent 3
- Assez souvent 2
- Pas très souvent 1
- Jamais 0

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision

- Souvent 0
- Parfois 1
- Rarement 2
- Très rarement 3

Clinical Global Impression of Change (CGI-C)

Patient:	Date:
Examineur:	Score: /7

Impression clinique globale du changement.

Evaluer l'amélioration totale qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé?

1.	très fortement amélioré
2.	fortement amélioré
3.	légèrement amélioré
4.	pas de changement
5.	légèrement aggravé
6.	fortement aggravé
7.	très fortement aggravé

Revised ARCI marijuana scale

All items score positively (one point given for a 'true' response). For use, these items are intermixed with additional items (some of which score negatively) from other ARCI scales. The other scale(s) to which these 12 items also belong are indicated in parentheses.

INSTRUCTIONS

These items may or may not describe how you feel right now. Circle the T next to each item number that does describe how you feel right now, and circle the F next to each item that does not describe how you feel right now.

- | | | |
|---|---|---|
| T | F | 1. Things around me seem more pleasing than usual. (MBG) |
| T | F | 2. I feel as if something pleasant had just happened to me. (MBG) |
| T | F | 3. I have difficulty in remembering. (Ma) |
| T | F | 4. I feel a very pleasant emptiness. (MBG, A) |
| T | F | 5. My mouth feels very dry. (Ma) |
| T | F | 6. Some parts of my body are tingling. (A, BG, LSD) |
| T | F | 7. I have a weird feeling. (A, LSD) |
| T | F | 8. My movements seem slower than usual. (BG) |
| T | F | 9. I notice that my heart is beating faster. (Ma) |
| T | F | 10. My thoughts seem to come and go. (Ma) |
| T | F | 11. I notice my hand shakes when I try to write. (Ma, LSD) |
| T | F | 12. I have an increasing awareness of bodily sensations. (LSD) |

Mon environnement me semble plus plaisant qu'habituellement	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Je me sens comme si quelque chose de plaisant venait de m'arriver	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
J'ai des difficultés de mémorisation	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Je ressens une sensation de vide très plaisante	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Ma bouche semble très sèche	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Je ressens des picotements dans certaines parties de mon corps	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
¹⁰ J'ai une sensation de sentiment étrange	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Mes mouvements semblent plus lents qu'habituellement	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Je remarque que mon corps bat plus vite	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Mes pensées semblent aller et venir	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Je remarque que mes mains tremblent	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
J'ai une conscience augmentée de mes sensations corporelles	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Etude des effets antalgiques et immunomodulateurs du cannabis et des cannabinoïdes dans les maladies auto-immunes : revue de la littérature et rédaction d'un protocole d'essai clinique pour le traitement de la douleur chronique liée au lupus érythémateux systémique.

Le cannabis et les cannabinoïdes sont utilisés depuis près de cinq millénaires avant JC pour leurs propriétés industrielles et médicales. Du fait de son statut de stupéfiant, l'usage récréatif du cannabis est toujours globalement interdit dans la plupart des pays du Monde, expliquant les freins sur le développement de son usage médical. L'identification d'un système endocannabinoïde, de son implication physiologique et de la pharmacologie des principaux phytocannabinoïdes (Δ^9 -tétrahydrocannabinol, cannabidiol) depuis les années 1970s à 1990s ont permis le développement de médicaments tels que le dronabinol pour le traitement des nausées secondaires aux chimiothérapies, le nabiximols (Δ^9 -tétrahydrocannabinol + cannabidiol) pour le traitement de la spasticité liée à la sclérose en plaques (SEP) et le cannabidiol pour le traitement de l'épilepsie réfractaire de l'enfant. Deux types de récepteurs aux cannabinoïdes ont été individualisés : celui de type 1 principalement distribué dans le système nerveux central et périphérique, et de type 2, de distribution périphérique notamment au sein des cellules immunitaires et de la rate. Les modèles animaux principalement murins suggèrent également des effets antalgiques et immunomodulateurs qui ont motivé l'évaluation du cannabis et des cannabinoïdes en tant que traitement de certains syndromes douloureux chroniques, notamment la douleur liée à la spasticité de la SEP, la douleur neuropathique conduisant à des effets significatifs mais modérés. A ce jour, peu d'essais les ont évalués pour le traitement de la douleur chronique liée aux pathologies autoimmunes, dont un seul pour (acide ajulemique) le lupus érythémateux systémique. Par cette thèse, une revue de la littérature sur les effets antalgiques et immunomodulateurs du cannabis et des cannabinoïdes a été réalisée et un protocole d'essai clinique randomisé a été rédigé pour étudier les effets antalgiques sur la douleur chronique du lupus érythémateux systémique.

Mots-clés : cannabis, cannabinoïdes, douleur chronique, maladies auto-immunes, lupus érythémateux systémique

Analgesic and immunomodulatory effects of cannabis and cannabinoids in autoimmune diseases: review of the literature and clinical trial protocol design for the treatment of chronic pain related to systemic lupus erythematosus.

Cannabis and cannabinoids have been used for their industrial and medical properties since nearly five millennia BC. Due to its status as a narcotic drug, recreational use of cannabis is still globally prohibited in most countries of the world, explaining the brakes on the development of its medical use. The identification of an endocannabinoid system, its physiological involvement and the pharmacology of the main phytocannabinoids (Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol) since the 1970s to 1990s have allowed the development of drugs such as dronabinol for the treatment of nausea secondary to chemotherapy, nabiximols (Δ^9 -tetrahydrocannabinol + cannabidiol) for the treatment of spasticity related to multiple sclerosis (MS) and cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy in children. Two types of cannabinoid receptors have been identified: type 1, mainly distributed in the central and peripheral nervous system, and type 2, which is peripherally distributed, particularly in immune cells and the spleen. Animal models, mainly murine, also suggest analgesic and immunomodulatory effects which have motivated the evaluation of cannabis and cannabinoids as a treatment for certain chronic pain syndromes, notably pain related to spasticity in MS, and neuropathic pain, concluding to significant but moderate effects. To date, few trials have evaluated them for the treatment of chronic pain related to autoimmune pathologies, only one (ajulemic acid) for systemic lupus erythematosus. With this thesis, a review of the literature on the analgesic and immunomodulatory effects of cannabis and cannabinoids was carried out and a randomized clinical trial protocol was written to study the analgesic effects on chronic pain in systemic lupus erythematosus.

Keywords : cannabis, cannabinoids, chronic pain, systemic lupus erythematosus

