

Les cannabinoïdes et leurs indications en antalgie chronique

YASMINE EL FALEH-KAYAL^a, Drs MARC SUTER^b et MATTHIEU CACHEMAILLE^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 1363-6

La démocratisation de la consommation de cannabis et de ses dérivés pousse les patients à être de plus en plus demandeurs de prescriptions de cannabis à usage médical, d'autant plus dans le cadre de douleurs chroniques. Il convient alors de rappeler que son utilisation n'est validée que dans certains cas restreints, notamment dans la spasticité liée à la sclérose en plaques et les épilepsies réfractaires. Toute autre prescription nécessite une demande spéciale à l'Office fédéral de la santé publique. Par ailleurs, la prise de cannabinoïdes étant liée à nombre d'effets secondaires dose-dépendants, son administration nécessite une surveillance rapprochée et une initiation lente et progressive. En l'absence d'évidence médicale claire, il reste de nombreuses pistes encore à développer pour cibler leur indication.

Medical cannabinoids and their indications in chronic pain

Democratization of the cannabis consumption and its derivatives incite patients to ask ever more for medical cannabinoid prescriptions, especially in the context of chronic pain. Its use is only validated in certain limited cases, in particular spasticity linked to multiple sclerosis and refractory epilepsies. All other prescriptions require a special request to the OFSP. Moreover, cannabinoid intake may produce several dose-dependent side effects that require a close monitoring with a slow and gradual initiation of its dosage. In the absence of clear medical evidence, many other mechanisms of action need to be investigated with ongoing and future studies to clarify their indication.

INTRODUCTION

Suite à l'apparition progressive de produits dérivés des cannabinoïdes et aux modifications de la législation, le monde médical fait face à une demande de plus en plus importante de prescriptions de cannabinoïdes, que ce soit dans un contexte oncologique comme antiémétiques ou dans le cadre de douleurs chroniques.¹ En effet, dans des pays tels que le Canada, où la législation est plus libérale et la prescription plus répandue, on observe une prescription de cannabinoïdes médicaux chez 12 à 15% des patients pris en charge par des cabinets d'antalgie.² Il devient alors important de savoir dans quelles circonstances et sous quelle forme la prescription de

cannabinoïdes est recommandée et validée par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) en Suisse.

CANNABINOÏDES

Les «cannabinoïdes» se regroupent sous trois formes: les endocannabinoïdes, les phytocannabinoïdes et les cannabinoïdes de synthèse.

Les endocannabinoïdes sont les dérivés endogènes. Ils modulent la douleur notamment *via* un effet sur les voies de la douleur et *via* un effet anti-inflammatoire. Ils comprennent principalement l'anandamide et le 2-arachidonyleglycérol, qui agissent sur les récepteurs CB1 et CB2 respectivement, qui sont des récepteurs couplés aux protéines G (récepteurs membranaires induisant une réponse intracellulaire lors de liaison de l'agoniste). Le récepteur CB1 se trouve principalement dans les neurones du système nerveux central au niveau présynaptique et agit dans les centres d'intégration de la douleur au niveau de la matière grise périaqueducule, du thalamus et de la moelle épinière.³ Le récepteur CB2 est, quant à lui, principalement présent dans les cellules immunitaires et inflammatoires pouvant moduler la transmission nerveuse du système nerveux central (microglie) et périphérique. Les endocannabinoïdes joueraient donc un rôle notamment sur la modulation de l'hyperalgésie et de l'allodynie *via* leur action sur les récepteurs CB1 et CB2.³

Les phytocannabinoïdes sont tous les dérivés de la plante *Cannabis sativa L.* et existent sous forme de marijuana, haschisch et huile de haschisch. Ils contiennent les deux dérivés delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et cannabidiol (CBD). Le THC étant connu pour ses effets psychoactifs dose-dépendants, ces différents produits sont actuellement interdits à la consommation et à la possession en Suisse si le taux de THC est supérieur à 1%. En cas de taux inférieur, ils sont en vente libre.⁴

La troisième catégorie, les cannabinoïdes de synthèse, soit les cannabinoïdes médicamenteux de type nabiximols (Sativex), CBD (Epidiolex) ou dronabinol, sont composés majoritairement de THC et/ou de CBD à des taux différents (**tableau 1**). Le THC présente une affinité similaire pour les récepteurs CB1 et CB2 et produit des effets secondaires psychoactifs principalement *via* son action sur les récepteurs CB1.⁵ Le CBD, quant à lui, présente un mécanisme d'action encore peu clair, mais semble agir de manière indirecte en augmentant l'activité de l'anandamide endogène.⁶ Contrairement au THC, il n'a pas d'effets psychoactifs mais plutôt un effet sédatif, anxiolytique, antiépileptique et anti-inflammatoire.^{5,6}

^aService d'anesthésiologie, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne,

^bCentre d'antalgie, Service d'anesthésiologie, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne

yasmine.el-faleh-kayal@chuv.ch | marc.suter@chuv.ch
matthieu.cachemaille@chuv.ch

INDICATION À LA PRESCRIPTION DES CANNABINOÏDES MÉDICAUX

Selon la législation et les recommandations de Swissmedic, les indications formelles à la prescription de cannabinoïdes médicaux sont rares.

À l'heure actuelle, l'OFSP autorise et reconnaît la prescription de Sativex uniquement dans le cadre d'une spasticité liée à la sclérose en plaques (SEP) ne répondant pas à d'autres formes de traitements. Depuis juin 2018, Epidiolex est reconnu par la FDA comme traitement de soutien dans le cadre d'épilepsies réfractaires dans les syndromes de Lennox-Gastaut et de Dravet.^{4,5} Toutes les autres prescriptions, que ce soit dans un contexte de douleurs chroniques cancéreuses ou non cancéreuses (neuropathiques, inflammatoires ou rhumatologiques), sont soumises à une demande d'autorisation à l'OFSP.⁷ Les types de préparations et leurs posologies sont résumées dans le **tableau 1**.

De manière générale, pour toute prescription de cannabinoïdes, il est recommandé de débiter le traitement au dosage le plus faible, puis de l'augmenter très progressivement tout en maintenant un suivi rapproché. L'idée est de limiter l'apparition des effets psychoactifs en gardant des doses les plus faibles possibles pour l'effet désiré (*start slow, go slow, stay low*).

Les effets secondaires peuvent apparaître très rapidement chez les patients n'ayant jamais reçu de cannabinoïdes. Malgré cela, ils conservent un profil d'utilisation plus sécuritaire que les autres analgésiques, notamment les opioïdes, avec peu de risques de surdosage ou de dépression respiratoire. Ils restent cependant contre-indiqués en cas de psychose et de grossesse et sont à utiliser avec précaution chez les patients présentant des risques cardiovasculaires en raison de l'hypotension et de la tachycardie parfois engendrées par le THC.⁵ Il convient également de rester vigilant, lors d'administration concomitante de THC, à la prise de médicaments inhibiteurs enzymatiques (par exemple, acide valproïque, inhibiteur des protéases (VIH), macrolides...) afin de ne pas provoquer de surdosage.⁶

PREUVES DANS LA LITTÉRATURE

Douleurs chroniques non cancéreuses

Douleurs neuropathiques

De nombreuses études cliniques et revues de la littérature se sont penchées sur l'utilisation des cannabinoïdes dans le cadre de douleurs neuropathiques. La dernière revue systématique de la *Cochrane Library*⁸ inclut 16 études intégrant le spray THC/CBD, la nabilone, du cannabis inhalé ou le dronabinol comparé à un placebo (sauf une) dans des pathologies tant périphériques que centrales. Les conclusions sont qu'il n'y a pas de preuve de bonne qualité quant à l'efficacité des

TABLEAU 1 Types et posologies des cannabinoïdes médicaux

*Selon la pharmacie Bahnhof Apotheke Langnau AG, Dr. M. + B. Fankhauser-Jost, Dorfstrasse 2, 3550 Langnau.
CBD: cannabidiol; CO: monoxyde de carbone; SEP: sclérose en plaques; THC: tétrahydrocannabinol.

Type de cannabinoïdes	Forme galénique	Taux THC/CBD	Posologie	Indication reconnue	Effets secondaires
Marijuana	Fumé/inhalé	Variable	<ul style="list-style-type: none"> • Une inhalation toutes les 15-30 min jusqu'à diminution des symptômes • 1-3 g/j chez la plupart des patients, > 5 g/j chez < 5% des patients 		<ul style="list-style-type: none"> • Production de CO et d'ammoniac • Apparition de symptômes respiratoires lors d'utilisation chronique (toux, expectorations) • Fatigue, vertiges, tachycardie • Effets psychoactifs (hallucinations, effets euphoriques)
Sativex	Spray buccal	1 push = 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD	<ul style="list-style-type: none"> • J1-2: 1 push le soir • J3-4: 2 push le soir • J4-5: 2-3 push/j • Augmenter progressivement pendant 2 semaines jusqu'à max 12 push/j 	Spasticité réfractaire dans le cadre d'une SEP	<ul style="list-style-type: none"> • Vertiges, dysphorie, euphorie • Diminution/augmentation de l'appétit, nausées, vomissements
Dronabinol à 2,5%	Gouttes	THC pur (1 goutte = 0,7 mg de THC)	<ul style="list-style-type: none"> • 2,5 mg 2-3 x/j • À augmenter progressivement jusqu'à max 30 mg/j 		<ul style="list-style-type: none"> • Vertiges, dysphorie, euphorie • Diminution/augmentation de l'appétit, nausées, vomissements
Teinture de cannabis ^a	Gouttes	11 mg de THC/g 23 mg de CBD/g 1 goutte = 0,3 mg de THC et 0,6 mg de CBD	<ul style="list-style-type: none"> • 2,5 mg 2-3 x/j • À augmenter progressivement jusqu'à max 30 mg/j 		<ul style="list-style-type: none"> • Vertiges, dysphorie, euphorie • Diminution/augmentation de l'appétit, nausées, vomissements
Huile de cannabis ^a	Gouttes	11 mg de THC/g 21 mg de CBD/g 1 goutte = 0,4 mg de THC et 0,8 mg de CBD	<ul style="list-style-type: none"> • 2,5 mg 2-3 x/j • À augmenter progressivement jusqu'à max 30 mg/j 		<ul style="list-style-type: none"> • Vertiges, dysphorie, euphorie • Diminution/augmentation de l'appétit, nausées, vomissements
Epidiolex	Solution orale	Monopréparation de CBD à 100 mg/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Dose initiale: 2,5 mg 2 x/j • À augmenter progressivement jusqu'à 25-30 mg/kg • 5-20 mg/j à titrer 2-3 x/j dans d'autres indications 	Épilepsie sévère réfractaire liée aux syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolence, fatigue, malaises • Diminution de l'appétit • Élévation des transaminases • Rash

cannabinoïdes dans les conditions neuropathiques étudiées et que les potentiels effets secondaires peuvent l'emporter sur les potentiels bénéfiques. Une méta-analyse canadienne de 2017 incluant 11 études et 1219 patients, dont une grande partie se superpose à la revue *Cochrane*, conclut à un faible effet bénéfique analgésique des cannabinoïdes, plus marqué pour les douleurs neuropathiques centrales que périphériques⁹. Cependant, l'origine des douleurs neuropathiques et leurs diagnostics variaient entre les études, tout comme les traitements et les dosages, contenant tous du THC. Une méta-analyse a été effectuée sur des études randomisées contrôlées ciblant directement les douleurs neuropathiques²: 11 études ont été examinées avec mise en évidence d'un bénéfice modeste des cannabinoïdes comparés au placebo. Les auteurs relèvent toutefois une importante hétérogénéité dans les résultats². Un seul article compare un cannabinoïde (nabilone, THC synthétique) à un autre produit actif (dihydrocodéine) et ne montre pas d'effet bénéfique.^{10,11}

Six revues plus anciennes sont reprises par Häuser et coll.¹⁰ (au total, 25 études randomisées et contrôlées, 1837 patients), comportant pour une majorité un risque de biais modéré. Cinq d'entre elles se prononcent en défaveur de l'utilisation des cannabinoïdes dans le cadre de douleurs neuropathiques, et seule l'une d'entre elles suggère leur utilisation en traitement de troisième ligne.

Douleurs associées à des maladies rhumatologiques

Bien que les recherches soient moins étoffées que dans le cadre des douleurs neuropathiques, Häuser et coll.¹⁰ mentionnent 3 revues de littérature.¹²⁻¹⁴ La première est une revue *Cochrane* sur la fibromyalgie¹² qui ne recense que 2 études de 72 patients: les auteurs concluent à l'absence de supériorité de la nabilone par rapport à l'amitriptyline dans la première¹⁵ et par rapport au placebo dans la seconde.¹⁶ Plus récemment, une étude a comparé 3 médicaments par inhalation comprenant différents dosages de THC et de CBD chez des patients atteints de fibromyalgie.¹⁷ Aucun ne s'est révélé supérieur au placebo sur les scores de douleurs spontanées ou après un stimulus électrique. Cependant, les patients sous THC présentaient une augmentation significative du seuil de douleur à la pression qui semblait s'atténuer avec l'augmentation de la concentration de CBD. Les 2 autres revues citées par Häuser et coll. ne rapportent que 3 articles supplémentaires: l'administration de Sativex sur 5 semaines chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (58 patients)¹⁷ et l'administration de nabilone de 0,25 à 1 mg/j chez 30 patients atteints de douleurs musculosquelettiques spinales¹⁸ montrent un effet supérieur des cannabinoïdes par rapport au placebo en termes de diminution des douleurs et d'amélioration de la qualité de vie. En revanche, un inhibiteur du métabolisme de l'anandamide est inefficace sur les douleurs d'arthrose du genou.¹⁹

En résumé, pour les douleurs chroniques non cancéreuses, une revue très récente de 36 études (4006 patients)²⁰ révèle une diminution faible mais significative des douleurs majoritairement après 2 à 8 semaines de traitement de cannabinoïdes par rapport au placebo. L'évidence est modérée, le risque d'effets secondaires mineurs est supérieur à une prise de placebo, mais le risque d'effets secondaires majeurs est faible. Wong et coll., en 2020,²¹ notent une diminution de l'intensité des douleurs, mais l'effet est d'une ampleur faible.

Stockings et coll., en 2018,²² déclarent dans leur revue de 47 études randomisées contrôlées (4271 patients) une probabilité plus importante que les cannabinoïdes diminuent les douleurs de 30% par rapport au placebo, mais cela sans effets positifs significatifs sur les activités physique, psychique, ou sur le sommeil.

Douleurs chroniques cancéreuses

Une méta-analyse de Häuser et coll.²³ en 2019 s'est concentrée sur l'utilisation de cannabinoïdes médicaux dans le cadre de douleurs oncologiques. Ont été prises en compte uniquement les études randomisées et contrôlées en double aveugle, d'une durée minimale de 2 semaines, avec comme résultats primaires une diminution de la douleur de plus de 50% et/ou une amélioration de la qualité de vie avec une stabilisation ou une diminution de la prise concomitante d'opioïdes. L'ensemble des 5 études comparait un traitement de THC/CBD (Sativex) en spray oral par rapport à un spray placebo. Cette méta-analyse conclut à l'absence de bénéfice par rapport au placebo en termes de réduction de la douleur, d'amélioration des troubles du sommeil et de diminution de la prise d'opioïdes. De plus, les auteurs notent l'apparition d'effets secondaires cliniquement significatifs sur le système nerveux central (sommolence, vertiges). Ces résultats ont par ailleurs été confirmés par une deuxième méta-analyse réalisée par une équipe au Royaume-Uni.²⁴ Néanmoins, malgré l'absence d'efficacité significative des cannabinoïdes médicaux dans les pathologies oncologiques, ceux-ci sont approuvés par la FDA aux États-Unis depuis 1985, notamment pour leur effet antiémétique après chimiothérapie.⁵

BÉNÉFICES ET EFFETS SECONDAIRES

L'apparition d'effets secondaires lors de consommation de cannabinoïdes est dose-dépendante, et la marge thérapeutique pour obtenir une efficacité satisfaisante sans l'apparition de ceux-ci est faible. Si l'on regarde plus attentivement la méta-analyse de Stockings et coll.²² sur les douleurs chroniques non cancéreuses, celle-ci met en évidence une diminution de 30% de la douleur chez 29% des patients sous traitement de cannabinoïdes et 25,9% chez les patients sous placebo, avec un *Number Needed to Treat to Benefit* (NNTB) de 24 pour les cannabinoïdes (pour 24 patients traités, 1 patient va obtenir un effet bénéfique du traitement). Celui-ci n'a pas pu être calculé pour une diminution de plus de 50% de la douleur, les données positives n'étant pas suffisantes. De manière plus pratique, la diminution moyenne de l'intensité de la douleur sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm équivaut à 3 mm avec un traitement de cannabinoïdes.

Les effets secondaires importants ne sont pas significativement plus élevés chez les patients ayant reçu un cannabinoïde comparé à un placebo.²⁰ En revanche, les effets secondaires dits mineurs sont significativement plus fréquents: vertiges, fatigue, somnolence, sécheresse buccale, augmentation de l'appétit, hallucinations, nausées et spasticité réfractaire. Globalement, que les effets soient gastro-intestinaux, neurologiques ou psychologiques, ils surviennent chez 81,2% des patients sous cannabinoïdes médicaux contre 66,2% dans le bras placebo, revenant à un *Number Needed to Treat to Harm*

(NNTH) de 6 (pour 6 patients traités, 1 patient va développer des effets secondaires).²² En comparaison, ces résultats sont proches de l'apparition d'effets secondaires sur un traitement d'opioïdes dans un contexte de douleurs chroniques non cancéreuses (NNTH de 5).²⁵ En conséquence, l'arrêt de la thérapie, dû à l'apparition d'effets secondaires, a été noté chez 15,8% des patients sous traitement de cannabinoïdes versus 4,6% sous placebo.

CONCLUSION

L'accès aux cannabinoïdes en libre distribution s'étant largement démocratisé et la législation étant en constante modification ces dernières années, les patients sont de plus en plus prompts à demander une prescription de cannabinoïdes médicaux pour leurs douleurs chroniques. Selon les études actuelles, les bénéfices liés à la prise de cannabinoïdes restent très modestes et leurs réelles indications thérapeutiques ne sont validées que dans peu de cas. Par ailleurs, leurs effets secondaires surviennent rapidement et leur administration au long cours est peu étudiée, rendant leur profil de sécurité incertain. Avec notamment un NNTB élevé et un NNTH faible, il convient de rester prudent dans leur prescription et de n'y songer qu'en cas de douleurs chroniques réfractaires. Comme pour un traitement d'opioïdes,²⁶ des contrôles stricts de l'efficacité avec des objectifs prédéfinis de succès ainsi qu'un contrat (accord thérapeutique) permettront un meilleur suivi et de mieux se retirer en cas d'échec. De nombreuses

études sont encore en cours et une meilleure compréhension des mécanismes d'action, notamment du CBD, nous permettra de cibler de manière plus appropriée les patients qui en bénéficieront.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- À l'heure actuelle, seuls le Sativex et l'Epidiolex sont des préparations de cannabinoïdes médicaux validés par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), dans la spasticité liée à la sclérose en plaques et dans l'épilepsie réfractaire respectivement
- Toute autre indication doit faire l'objet d'une demande spéciale à l'OFSP et reste sans garantie de remboursement par les assurances
- En cas d'administration de cannabinoïdes médicaux, leur prescription doit débuter à faible dose avec une augmentation lentement progressive pour limiter l'apparition d'effets secondaires dose-dépendants
- Au vu des données retrouvées dans la littérature et en l'absence de preuves claires de leur utilisation pour des douleurs chroniques, qu'elles soient d'origine cancéreuse ou non, les cannabinoïdes restent un traitement à réserver aux cas de douleurs chroniques réfractaires à débiter avec des objectifs cliniques fonctionnels et un contrat

1 Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456-73.
 2 Aviram J, Samuelli-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician* 2017;20:E755-96.
 3 **Russo EB, Hohmann AG. Role of Cannabinoids in Pain Management. In: Deer TR, Leong MS, Buvanendran A, et al. (ed.) *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches* [En ligne]. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 181-97. Disponible sur : link.springer.com/10.1007/978-1-4614-1560-2_18
 4 Cannabis, cannabidiol CBD en Suisse – www.ch.ch [En ligne]. Disponible sur : www.ch.ch/fr/cannabis/
 5 MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med* 2018;49:12-9.
 6 Ing Lorenzini K, Broers B, Lalive PH, et al. Cannabinoïdes médicaux dans les douleurs chroniques : aspects pharmacologiques. *Rev Med Suisse* 2015;11:1390,92-4.
 7 OFSP. Formulaire d'autorisation spéciale pour la prescription de la solution de dronabinol, la teinture de cannabis ou l'huile de cannabis aux patients, conformément à la loi sur les stupéfiants [En ligne]. Disponible sur : panakeia.ch/fileadmin/user_upload/Downloads/Cannabis/2018_VERSION_FRANCAISE-Cannabis_informations_sur_pro

[duits_prescription_et_livraison.pdf](https://www.revmed.ch/revmed/revmed/duits_prescription_et_livraison.pdf)
 8 *Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD012182.
 9 Meng H, Johnston B, Englesakis M, Moulin DE, Bhatia A. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg* 2017;125:163-52.
 10 Häuser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management – An overview of systematic reviews. *Eur J Pain Lond Engl* 2018;22:455-70.
 11 Frank B, Serpell MG, Hughes J, et al. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain : Randomised, crossover, double blind study. *BMJ* 2008;336:199-201.
 12 Walitt B, Klose P, Fitzcharles M-A, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD011694.
 13 Fitzcharles M-A, Ste-Marie PA, Häuser W, et al. Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care Res* 2016;68:681-8.
 14 Fitzcharles M-A, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials.

Schmerz Berl Ger 2016;30:47-61.
 15 Ware MA, Fitzcharles M-A, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110:604-10.
 16 Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain Off J Am Pain Soc* 2008;9:164-73.
 17 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. *Rheumatol Oxf Engl* 2006;45:50-2.
 18 Pinsger M, Schimetta W, Volc D, et al. Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain—a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:327-35.
 19 Huggins JP, Smart TS, Langman S, Taylor L, Young T. An efficient randomised, placebo-controlled clinical trial with the irreversible fatty acid amide hydrolase-1 inhibitor PF-04457845, which modulates endocannabinoids but fails to induce effective analgesia in patients with pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain* 2012;153:1837-46.
 20 Johal H, Devji T, Chang Y, et al. Cannabinoids in Chronic Non-Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2020;13:1179544120906461.
 21 Wong SSC, Chan WS, Cheung CW. Analgesic Effects of Cannabinoids for

Chronic Non-cancer Pain: a Systematic Review and Meta-Analysis with Meta-Regression. *J Neuroimmune Pharmacol* 2020 Online ahead of print.
 22 ** Stockings E, Campbell G, Hall WD, 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* 2018;159:1932-54.
 23 Häuser W, Welsch P, Klose P, Radbruch L, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain: A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Schmerz Berl Ger* 2019;33:424-36.
 24 * Boland EG, Bennett MI, Allgar V, Boland JW. Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care* 2020;10:14-24.
 25 Els C, Jackson TD, Kunyk D, 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* 2017;10:CD012509.
 26 Ruchat D, Suter MR, Rodondi P-Y, Berna C. Consommation d'opioïdes entre 1985 et 2015 : chiffres suisses et mise en perspective internationale. *Rev Med Suisse* 2018;14:1262-6.

* à lire
 ** à lire absolutement