



HAL
open science

Évaluation de la consommation de cannabis et de son impact dans les pathologies rhumatismales : revue systématique, méta-analyse et étude monocentrique transversale

Manon Guillouard

► To cite this version:

Manon Guillouard. Évaluation de la consommation de cannabis et de son impact dans les pathologies rhumatismales : revue systématique, méta-analyse et étude monocentrique transversale. Rhumatologie et système ostéo-articulaire. 2020. dumas-03461274

HAL Id: dumas-03461274

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03461274v1>

Submitted on 1 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

GUILLOUARD Manon

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2020

EVALUATION DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS ET DE SON IMPACT
DANS LES PATHOLOGIES RHUMATISMALES :
REVUE SYSTEMATIQUE, META-ANALYSE ET ETUDE MONOCENTRIQUE TRANSVERSALE

Directeur de thèse

Monsieur Sylvain MATHIEU, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Rhumatologie

Président du jury

Monsieur Martin SOUBRIER, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, Rhumatologie

Membres du jury

Monsieur Nicolas AUTHIER, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, Pharmacologie médicale

Monsieur Sylvain MATHIEU, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Rhumatologie

Madame Anne TOURNADRE, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, Rhumatologie



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

GUILLOUARD Manon

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2020

EVALUATION DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS ET DE SON IMPACT
DANS LES PATHOLOGIES RHUMATISMALES :
REVUE SYSTEMATIQUE, META-ANALYSE ET ETUDE MONOCENTRIQUE TRANSVERSALE

Directeur de thèse

Monsieur Sylvain MATHIEU, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Rhumatologie

Président du jury

Monsieur Martin SOUBRIER, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, Rhumatologie

Membres du jury

Monsieur Nicolas AUTHIER, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, Pharmacologie médicale

Monsieur Sylvain MATHIEU, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Rhumatologie

Madame Anne TOURNADRE, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, Rhumatologie



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre
: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON YvesJean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.

M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLER Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

PROFESSEURS DE
1ère CLASSE

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-physiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie - Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLDLASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI MariaLivia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie
Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel
Mle GOUMY Carole
Mme FOGLI Anne
Mle GOUAS Laetitia
M. MARCEAU Geoffroy
Mme MINET-QUINARD Régine
M. ROBIN Frédéric
Mle VERONESE Lauren
M. DELMAS Julien
Mle MIRAND Andrey
M. OUCHCHANE Lemlih

Biophysique et Traitement de l'Image
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire
Bactériologie
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie
Bactériologie Virologie
Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric
Mle COSTE Karen
M. EVRARD Bertrand
Mle AUMERAN Claire
M. POIRIER Philippe
Mme CASSAGNES Lucie
M. LEBRETON Aurélien

Pharmacologie Médicale
Pédiatrie
Immunologie
Hygiène Hospitalière
Parasitologie et Mycologie
Radiologie et Imagerie Médicale
Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë
M. JABAUDON-GANDET Matthieu
M. BOUVIER Damien
M. BUISSON Anthony
M. COLL Guillaume
Mme SARRET Catherine
M. MAQDASY Salwan
Mme NOURRISSON Céline

Biologie et Médecine du Développement
et de la Reproduction
Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
Biochimie et Biologie Moléculaire
Gastroentérologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Endocrinologie, Diabète et Maladies
Métaboliques
Parasitologie -Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSELHélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences –Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

REMERCIEMENTS ET DEDICACES

Au Président de jury, le Professeur Martin SOUBRIER :

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Cette soutenance arrive au terme de 4 années d'internat. Merci pour l'ensemble des connaissances transmises au fil de ce cursus, mais aussi pour votre réactivité, votre disponibilité et votre investissement envers vos internes. J'espère être à la hauteur de votre enseignement dans le Cantal.

Au Professeur Nicolas AUTHIER :

C'est un honneur de vous compter parmi mon jury de thèse. Ce travail n'aurait pas eu lieu sans votre expertise. Je vous remercie d'avance pour vos commentaires qui ne seront être qu'enrichissants et productifs.

Au Docteur Sylvain MATHIEU :

Sylvain, merci de m'avoir proposé ce travail, merci pour ton aide précieuse à chaque étape, pour ta sympathie pendant l'internat. Outre tes connaissances, tu as su m'apprendre à prendre du recul et à gagner un peu de confiance en moi. Encore merci pour tout.

Au Professeur Anne TOURNADRE :

Anne, c'est avec joie que je te compte parmi le jury de cette soutenance. Ce fût un plaisir de travailler à tes côtés, aussi bien en hôpital de jour, qu'en hospitalisation ou en consultation. Merci pour ton dynamisme, ta disponibilité et ta rigueur à toute épreuve.

TABLE DES MATIERES

1.	LISTE TABLEAUX ET FIGURES	12
2.	INTRODUCTION.....	13
3.	META – ANALYSE.....	15
a.	METHODES.....	15
b.	RESULTATS.....	18
4.	ETUDE TRANSVERSALE MONOCENTRIQUE.....	25
a.	METHODES.....	25
b.	RESULTATS.....	29
5.	DISCUSSION	34
6.	CONCLUSION	41
7.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	43
8.	ANNEXES.....	46
	ANNEXE I : 1 ^{ère} page de l'épreuve de la publication à venir dans <i>Rheumatology</i>	46
	ANNEXE II : Accord du Comité de Protection des Personnes pour la diffusion du questionnaire « Cannabis » dans notre service de Rhumatologie.....	47

1. LISTE TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1:diagramme de flux sélection des articles.....	18
Figure 2: Forest-plot : différence âge consommateurs vs non-consommateurs	21
Figure 3: Forest-plot : différences intensité douloureuse à l'inclusion consommateurs vs non-consommateurs.....	21
Figure 4:Forest-plot : évolution douleur au cours du temps.....	22
Figure 5:consommation tabac en population rhumatismale totale (gauche) et en fonction sous-type de rhumatisme (droite)	32
Figure 6:consommation alcool en population rhumatismale (gauche) et en fonction sous-type de rhumatisme (droite).....	32
Figure 7:distribution consommations alcool	32
Figure 8: proposition cannabis thérapeutique	33
Tableau 1 : Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse.....	23
Tableau 2 : caractéristiques population à l'inclusion	30

2. INTRODUCTION

L'utilisation thérapeutique du cannabis intéresse depuis de nombreuses années le corps médical. Les publications s'avèrent prolifiques dans de nombreuses spécialités. En neurologie par exemple, il a été montré que les cannabinoïdes pouvaient être bénéfiques dans certaines conditions chroniques, notamment dans la sclérose en plaque et l'épilepsie (1-3). Ils ont une action, modeste mais significative, sur les douleurs neuropathiques (4). Ces données, combinées à un assouplissement législatif, ont permis l'apparition de deux cannabinoïdes sur le marché pharmaceutique français. Le nabiximol (Sativex) a reçu une AMM dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère dans les scléroses en plaques de l'adulte (actuellement non commercialisé). Le dronabinol (Marinol), quant à lui, bénéficie d'une ATU dans les douleurs neuropathiques réfractaires.

En rhumatologie, la littérature est moins riche. On manque d'essais randomisés permettant une analyse fiable de l'efficacité et de l'innocuité du cannabis. Dans une méta-analyse précédente en 2016, Fitzcharles et al n'ont trouvé que quatre essais contrôlés randomisés dans la PR, l'arthrose ou la fibromyalgie, et aucun article n'était utile pour l'analyse quantitative (5). Malgré ce faible niveau de preuve, la communauté médicale est bien consciente du potentiel thérapeutique des cannabinoïdes. Un éditorial (6) et un autre article de Fitzcharles (7) le souligne, tout en mettant en garde contre le manque de normes dans la fabrication des préparations à base de cannabis, la fréquence des effets indésirables, la nécessité d'une surveillance médicale dans l'usage du cannabis. Des études de plus grande envergure sont nécessaires.

Au-delà de ces considérations scientifiques, le cannabis est une réalité que l'on ne peut ignorer en rhumatologie. Les rhumatismes inflammatoires, telles la polyarthrite rhumatoïde

et les spondyloarthrites, sont responsables d'inflammation et de destruction articulaire, engendrant douleur et handicap. L'avènement des DMARDs permet aujourd'hui un meilleur contrôle de l'activité de la maladie et de ce fait une nette réduction des douleurs. Toutefois, de nombreux patients rapportent des douleurs résiduelles modérées, et ce malgré un contrôle optimal de l'activité rhumatismale (8). De même, d'autres pathologies, comme la fibromyalgie ou l'arthrose, souffrent d'un manque de traitements analgésiques efficaces. Il n'est donc pas rare en rhumatologie que des patients admettent recourir à des méthodes alternatives pour juguler ces douleurs, dont la consommation de cannabis.

Le travail ci-dessous s'articule en deux parties. Dans un premier temps, nous avons effectué une méta-analyse pour : mieux estimer la prévalence de cette consommation de cannabis, évaluer les effets du cannabis sur la douleur chez les patients souffrant de maladies rhumatologiques, comparer les caractéristiques des consommateurs de cannabis à celles des non-utilisateurs. Dans un second temps, nous avons confronté les résultats de cette méta-analyse à des données de pratique courante recueillies dans le service de rhumatologie du CHU de Clermont-Ferrand.

3. META – ANALYSE

a. METHODES

○ Recherche bibliographique

La recherche a été effectuée dans les bases de données PubMed, Cochrane et EMBASE, en prenant en compte l'ensemble des articles publiés avant le 30 juin 2020. Des données ont également été collectées à partir des bases de résumés électroniques des réunions scientifiques annuelles de la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) et de l'American College of Rheumatology (ACR) de 2009 à 2019.

○ Sélection des articles

Deux investigateurs (MG et SM) ont sélectionné des articles potentiellement pertinents après avoir lu le titre, les mots-clés, le résumé, puis le texte intégral. Les divergences dans la sélection des articles ont été résolues par consensus après discussion entre les deux investigateurs précédemment cités et un troisième (MS).

Les critères d'inclusion pour le texte intégral étaient :

- Article publié en anglais ou en français, avant le 30 juin 2020
- Population étudiée comprenant des patients atteints de maladies rhumatologiques et utilisant du cannabis
- Essais ou études épidémiologiques
- Etude fournissant des données sur le nombre de patients consommant du cannabis et/ou l'écart type moyen de la douleur.

Les critères d'exclusion étaient :

- Commentaires, case report ou étude portant sur moins de cinq patients
 - Texte intégral non disponible
 - Etude sur l'animal
 - Données non adaptées à l'analyse statistique (pas d'écart-type ou d'intervalle interquartile)
 - Etude sur la douleur cancéreuse chronique ou étude sur la douleur chronique non cancéreuse sans patients atteints de maladies rhumatologiques
- **Extraction de données**

Un investigateur (SM) a extrait toutes les données à l'aide d'une grille de recueil standardisée des données d'intérêt. Pour toutes les données extraites, une valeur centrale (moyenne ou médiane) et une variabilité (écart-type ou intervalle interquartile) ont été obtenues.

- Extraction des informations sur le cannabis

Pour les études observationnelles, nous avons extrait le nombre de patients ayant déjà consommé du cannabis et/ou prenant actuellement du cannabis. Ces patients étaient définis comme des consommateurs de cannabis. Nous avons également noté le nombre de patients n'ayant jamais consommé de cannabis, ces patients étant définis comme non-consommateurs de cannabis. Pour ces populations, nous avons extrait l'âge (moyenne et écart type), la douleur (moyenne et écart-type), le pourcentage de femmes, de fumeurs et de chômeurs.

- Extraction des paramètres de la douleur.

Pour les études longitudinales, nous avons enregistré la douleur moyenne et l'écart type au départ par rapport aux témoins, et au fil du temps.

- **Analyse statistique**

Les caractéristiques de la population ont été rapportées sous forme de moyenne avec écart-type pour les variables continues, ou en nombre et pourcentage pour les variables catégorielles.

La prévalence de la consommation de cannabis a ensuite été calculée par une méta-proportion à l'aide de la méthode de l'inverse de la variance. La méthode de Mantel-Haenszel a été utilisée pour calculer l'odds ratio (OR) estimant le lien entre la consommation de cannabis et les caractéristiques des patients comme le tabac ou le chômage. Cette méthode fournit une estimation commune de l'OR et un intervalle de confiance (IC) à 95%. Pour les variables continues (c'est-à-dire l'âge et l'intensité de la douleur), les moyennes et les écarts-types ont été pondérés lorsqu'ils étaient disponibles, ou estimés à l'aide de Hozo et al lorsque la médiane et l'intervalle interquartile étaient rapportés (9). Les différences entre les utilisateurs de cannabis et les non-utilisateurs ont été exprimées sous forme de différence moyenne standardisée (SMD) en utilisant la méthode de l'inverse de la variance. Le SMD a été interprété selon Cohen (10) : <0,2 comme trivial, 0,2-0,3 comme petit, 0,5-0,8 comme modéré et > 0,8 comme grand.

L'hétérogénéité statistique a été évaluée en calculant l'indice I^2 , qui est la mesure la plus courante pour mesurer l'ampleur de l'hétérogénéité entre les études et est facilement interprétable. Les valeurs I^2 sont comprises entre 0% et 100% et l'hétérogénéité est généralement considérée comme faible lorsque $I^2 < 25\%$, modestes lorsque I^2 entre 25-50% et élevées lorsque $I^2 > 50\%$. Des modèles à effets aléatoires supposant la variabilité entre et au sein de l'étude (approche DerSimonian et Laird) ont été utilisés en cas d'hétérogénéité ; sinon, un modèle à effet fixe a été utilisé.

L'erreur de type I a été fixée à 5%, bilatérale. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Review Manager (version 5.0) produit par la Cochrane Collaboration et du logiciel Stata (version 15, StataCorp, College Station).

b. RESULTATS

o Recherche bibliographique

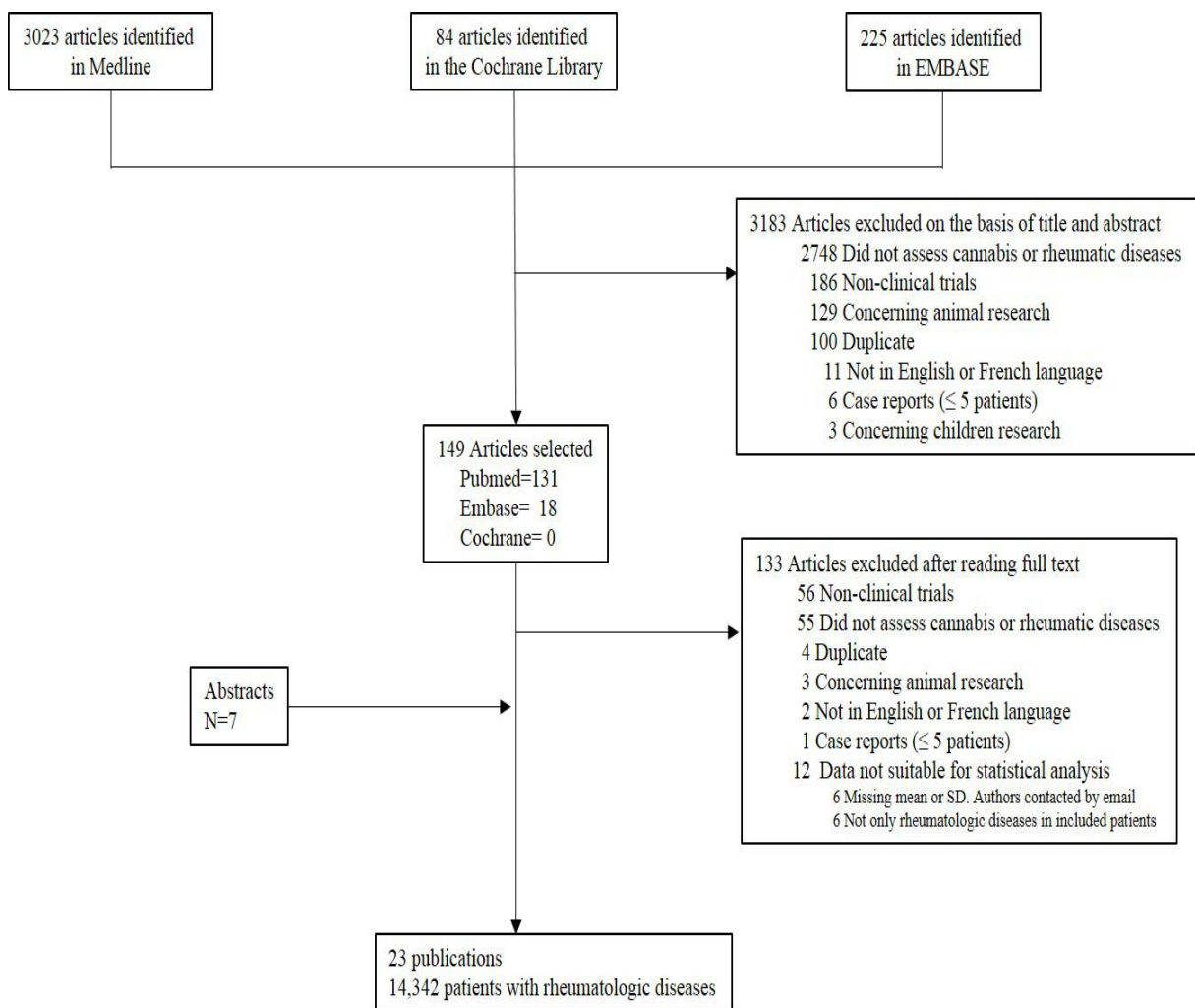


Figure 1:diagramme de flux sélection des articles

La figure 1 résume la sélection des articles. Un total de 3 332 citations a été obtenu dans les bases de données Medline, Cochrane et EMBASE. Après avoir lu le titre, l'abstract et le texte, nous avons retenu 16 études éligibles. 7 études supplémentaires ont été sélectionnées dans les bases de données de résumés de l'EULAR et de l'ACR (tableau 1).

- **Caractéristiques des études**

Sur les 23 publications, 8 étaient des abstracts, 8 étaient observationnelles transversales et 7 étaient des études observationnelles longitudinales. 15 études évaluaient la prévalence de la consommation de cannabis. Huit études donnaient les caractéristiques (âge, intensité de la douleur, sexe, chômage) des consommateurs de cannabis et des non-consommateurs, permettant des comparaisons entre les 2 groupes. 6 études évaluaient les effets du cannabis sur la douleur au fil du temps, parmi lesquelles une seule comprenait des témoins sans pathologie rhumatologique.

- **Patients**

Nous avons ainsi obtenu un total de 14 342 patients atteints de maladies rhumatologiques. L'âge moyen pondéré était de $57,3 \pm 12,8$ ans ($n = 6\,912$) ; 75,3% des patients évalués étaient des femmes ($n = 7\,167$), et l'intensité pondérée de la douleur à l'inclusion était de $6,6 \pm 2,9$ mm ($n = 2\,079$).

- **Consommation de cannabis**

Dans les 15 études évaluant la prévalence du cannabis (10 873 patients), 2 900 patients ont déclaré avoir déjà consommé du cannabis, soit 40,4% [IC à 95% 0,28, 0,54]. Le but de la consommation était rarement précisé. Seules 3 études l'ont décrit comme un usage analgésique et deux utilisaient le terme « cannabis médical ».

Dans cinq études (n = 4 122), 485 patients ont précisé qu'ils prenaient actuellement du cannabis, soit une prévalence de 15,3% [IC à 95% 0,07, 0,27].

En ne considérant que les quatre études évaluant la consommation de cannabis dans la fibromyalgie (n = 611), nous avons trouvé une consommation plus élevée que dans l'ensemble de l'échantillon d'articles (68,2% [IC à 95% 0,41, 0,90]). En revanche, dans les sept articles sur les rhumatismes inflammatoires chroniques uniquement (ex : PR, lupus ; n = 8 168), la consommation de cannabis était plus faible (26,0% [IC à 95% 0,14, 0,41]).

- **Comparaison des consommateurs et des non-consommateurs**

Huit études cas / témoins ont distingué les patients en tant que consommateurs de cannabis (n = 1 775) ou non-consommateurs (n = 8 372). Les consommateurs étaient plus jeunes (figure 2), et plus souvent fumeurs et sans emploi (tableau 2). Seules deux études ont évalué le lien entre le cannabis et la consommation d'alcool. Une relation significative a été trouvée, avec un risque triple de consommation de cannabis chez les buveurs d'alcool (148/304 (48,7%) vs 382/1581 (24,2%) ; OR 3,12 [IC à 95% 2,41,4,04]). La proportion de consommateurs de cannabis était plus faible chez les femmes (OR 0,59 [IC 95% 0,34, 1,03] ; p = 0,06). Dans les

cinq études évaluant l'intensité de la douleur, la douleur moyenne pondérée était plus élevée chez les consommateurs de cannabis que chez les non-consommateurs ($5,0 \pm 2,4$ vs $4,1 \pm 2,6$ mm ; $p < 0,001$, figure 3).

Characteristic	n studies	Cannabis users	Non-users	Fixed or random effects	P-value	I ²
Age, years, weighted mean (s.d.)	7	58.4 (11.4)	63.6 (12.1)	SMD -0.40 [-0.58, -0.23]	<0.001	88%
Tobacco use, %	6	702/1329 (52.8%)	2652/7302 (36.3%)	OR 2.91 [1.84, 4.60]	<0.001	88%
Female, %	8	1349/1775 (76.0%)	6418/8372 (76.7%)	OR 0.59 [0.34, 1.03]	0.06	93%
Unemployment, %	5	486/837 (58.1%)	1296/4193 (30.9%)	OR 2.40 [1.31, 4.40]	0.005	88%
Pain intensity, mm, weighted mean (s.d.)	5	5.0 (2.4)	4.1 (2.6)	SMD 0.38 [0.32, 0.44]	<0.001	52%

OR: odds ratio; SMD: standardized mean difference.

Tableau 2: caractéristiques consommateurs et non consommateurs

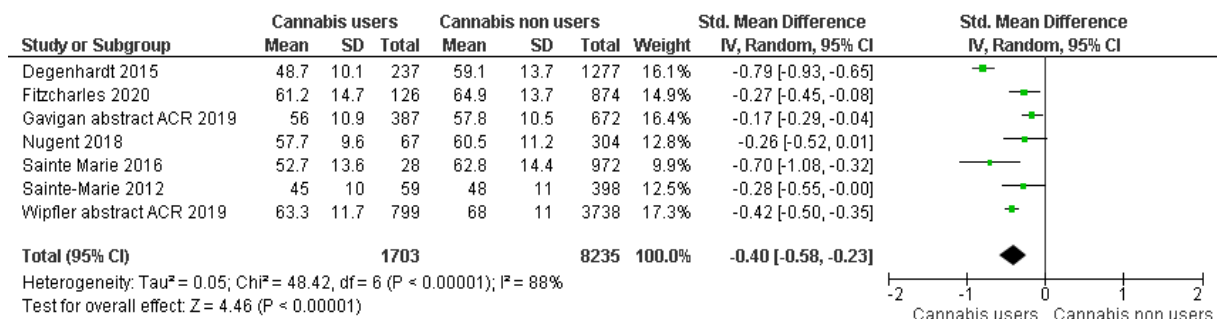


Figure 2: Forest-plot : différence âge consommateurs vs non-consommateurs

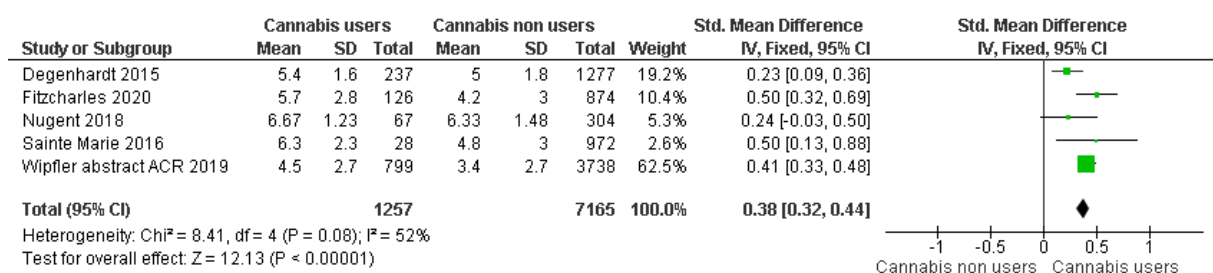


Figure 3: Forest-plot : différences intensité douloureuse à l'inclusion consommateurs vs non- consommateurs

○ Effets du cannabis

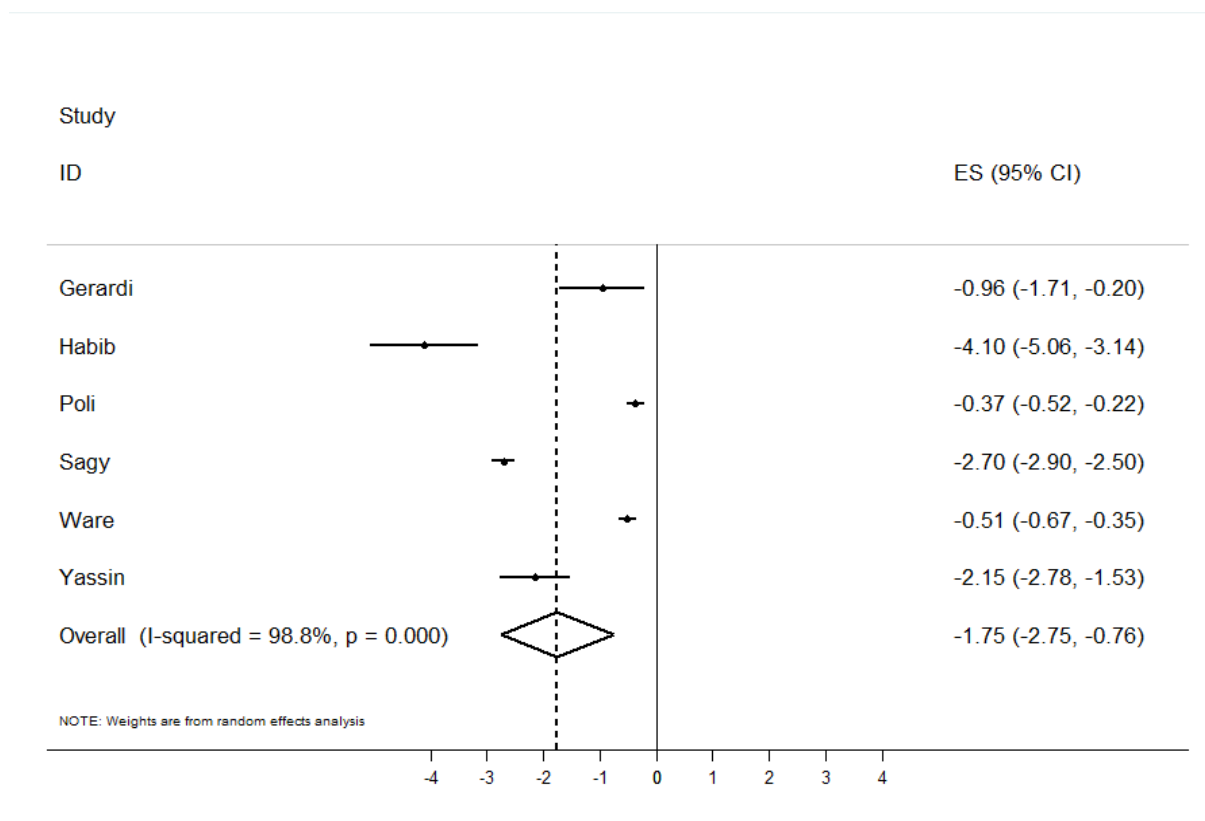


Figure 4: Forest-plot : évolution douleur au cours du temps

Six études ont évalué les effets du cannabis sur la douleur (n = 1 079 patients). Par rapport aux données initiales, la consommation de cannabis était associée à une diminution significative de la douleur (EVA douleur inclusion : $8,2 \pm 2,9$ vs $5,6 \pm 3,5$ mm au fil du temps ; taille de l'effet groupé : $-1,75$ [IC à 95% $-2,75, -0,76$] ; Figure 4). Nous n'avons trouvé aucun facteur de confusion dans la méta-régression ($p = 0,47$), et aucun effet de biais de publication (test d'Egger $p = 0,10$). Dans ces six études, les produits à base de cannabis étaient composés de deux composants actifs majeurs : tétrahydrocannabinol (THC) 5%, 12,5% ou 19% et le cannabidiol (CBD) de 1% à 20%. Le cannabis était consommé sous forme inhalée (27% à 77%), vaporisée (35% à 100%), d'huile ou de capsules orales. La tolérance était bonne avec des effets secondaires légers ou modérés. Les patients rapportaient une hyperhémie conjonctivale (7 à

90%), une xérostomie (7 à 27%), une sensation de faim (1 à 15%), des maux de gorge (10%), une déflexion de l'humeur (7%) ou une hyperactivité (1 à 5%), des nausées (1 à 5%), une somnolence (2 à 3%).

Deux études ont montré une amélioration significative de la qualité de vie et des symptômes anxiodépressifs (Geraldi et al, Sagy et al). Les troubles du sommeil se sont également améliorés, mais de manière significative seulement dans l'une de ces deux études.

Tableau 1 : Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse

Auteurs	Reference	Nombre de participants			Type d'étude
		Total	Conso. cannabis	Non-conso. cannabis	
Ware et al	Pain. 2003 Mar;102(1-2):211-6	209	72	137	Transversale
Sainte-Marie et al	Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Aug;64(8):1202-8	457	59	398	Transversale
Jalil et al	Abstract ACR 2014	276	84	192	Longitudinale
Degenhardt et al	Drug Alcohol Depend. 2015 Feb 1;147:144-50	1514	237	1277	Transversale
Ware et al	J Pain. 2015 Dec;16(12):1233-1242	302			Longitudinale
Gerardi et al	Abstract ACR 2016	15			Longitudinale
Sainte-Marie et al	Pain. 2016 Dec;157(12):2792-2797	1000	28	972	Transversale
Habib et al	J Clin Rheumatol. 2018 Aug;24(5):255-258	26			Longitudinale
Habib et al	Pain Res Treat. 2018 Jul 22;2018:7829427	383	323	60	Transversale
Poli et al	Clin Ter. 2018 May-Jun;169(3):e102-e107	338			Longitudinale
Nugent et al	Gen Hosp Psychiatry. 2018 Jan-Feb; 50: 104-110.	371	67	304	Transversale
Yassin et al	Clin Exp Rheumatol. 2019 Jan-Feb;37 Suppl 116(1):13-20	31			Longitudinale
Yavne et al	Isr Med Assoc J. 2019 Jul;21(7):449-453	31 30			Longitudinale
Sagy et al	J Clin Med. 2019 Jun 5;8(6)	367			Longitudinale

Gavigan et al	Abstract EULAR 2019	189			Transversale
Gavigan et al	Abstract ACR 2019	1059	387	672	Transversale
Campbell et al	Lancet Public Health. 2018 Jul;3(7):e341-e350	1514			Longitudinale
Goodwin et al	Abstract ACR 2019	419	148	271	Transversale
Wipfler et al	Abstract ACR 2019	4537	799	3738	Transversale
Stones et al	Abstract EULAR 2019	66	51	15	Transversale
Thanakan et al	Abstract EULAR 2019	107			Transversale
Habib et al	Harefuah 2020	101			Transversale
Fitzcharles et al	ACR Open Rheum 2020	1000	65	935	Transversale

4. ETUDE TRANSVERSALE MONOCENTRIQUE

a. METHODES

o Patients

Ont été inclus les patients : âgés de 18 ans ou plus ; suivis en consultation ou en hospitalisation dans le service de rhumatologie du CHU Gabriel Montpied à Clermont-Ferrand ; présentant soit une polyarthrite rhumatoïde selon les critères de classification ACR 1987 et/ou ACR/EULAR 2010, une spondyloarthrite selon les critères de New-York et/ou ASAS axial et/ou ASAS périphérique, ou un rhumatisme psoriasique selon les critères CASPAR.

N'ont pas été inclus les patients avec incapacité de compléter les questionnaires ou ne pouvant exprimer un consentement éclairé, ainsi que les patients sous tutelle, curatelle, privé de libertés, sauvegarde de justice.

Tous les patients ont signé un formulaire de non-opposition à l'exploitation ou à la divulgation de leurs données, sous réserve du maintien strict de leur anonymat. Ce consentement est éclairé par information orale et documentation écrite. L'anonymat est assuré par la création d'un code patient apparaissant sur les différents formulaires de l'étude, correspondant au numéro d'inclusion et aux initiales du nom et prénom. Cette étude a reçu l'avis favorable du comité d'éthique (CPP-Ile-de-France-III) le 17/03/2020 (Annexe II). Elle a été enregistrée sur ClinicalTrials.gov (NCT04402554).

o Design de l'étude

L'étude suit un schéma observationnel transversal, monocentrique sur le centre de rhumatologie du CHU de Clermont-Ferrand. Elle a débuté en mai 2020 et se clôturera lorsque l'objectif de recrutement de 500 participants sera atteint. Pour présenter l'état d'avancée de

ce travail lors de ma soutenance de thèse, nous avons fixé une date arbitraire d'analyse des données au 19/08/2020.

- Questionnaire médecin

Le médecin investigateur est chargé de noter l'âge, le sexe, les antécédents, le statut tabagique et le traitement de chaque patient inclus. Doivent également être consignés le type de rhumatisme, l'année de diagnostic et l'activité de la maladie. En cas de PR, on précise le caractère érosif ou non et le statut sérologique (facteur rhumatoïde, anticorps anti-CCP).

L'activité des PR et des rhumatismes psoriasiques est appréciée par le DAS 28 CRP (*Disease Activity Score*) comprenant le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, l'EVA de l'activité par le patient (échelle visuelle analogique de 0 à 100) et la CRP en mg/L. L'activité des spondyloarthrites est évaluée par le remplissage de l'auto-questionnaire BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

- Auto-évaluation patient

Chaque participant est chargé de remplir les questionnaires suivants :

- un questionnaire sur la consommation de cannabis et ses modalités. La présence d'une consommation de cannabis sera retenue si le patient répond « Oui » à la question « Consommez-vous actuellement du cannabis ? ». S'il répond non, il sera considéré comme non consommateur de cannabis. Le questionnaire CAST est seulement rempli en cas de consommation actuelle et/ou passée. Il est également recherché l'avis des patients sur la prise de cannabis thérapeutique dans le cadre d'un éventuel futur protocole de recherche.

- Le score EPICES (Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé), indice de précarité sociale
- L'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale) permettant HAD de dépister les troubles anxieux et dépressifs
- L'échelle PCS (Pain Catastrophism Scale) évaluant le catastrophisme
- Le PSQ-F (Pain Sensitivity Questionnaire) appréciant la sensibilité à la douleur
- Le HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) mesurant l'impact fonctionnel de la maladie
- Seulement en cas de polyarthrite rhumatoïde : le RAID (Rheumatoid Arthritis Impact of Disease) composé de 7 échelles numériques évaluant les dimensions suivantes : Douleur, fonctionnel, fatigue, sommeil, bien-être physique, bien être émotionnel et le faire face à la maladie.
- Seulement en cas de spondyloarthrite axiale : le BASDAI score d'activité du rhumatisme
- Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal correspond au pourcentage de patients consommant du cannabis au moment de la collecte des données.

Les critères secondaires sont le pourcentage de patients consommateurs de cannabis en fonction des paramètres suivants :

- l'activité du rhumatisme inflammatoire avec notamment les index d'activité de la PR (DAS28 et RAID) et des spondyloarthrites (BASDAI et ASDAS)
- le handicap fonctionnel évalué par le questionnaire HAQ
- le degré d'anxiété et de dépression mesuré par le questionnaire HAD

- le score de dramatisation de Sullivan (PCS)
- la sensibilité à la douleur (PSQ-F)
- la vulnérabilité sociale (EPICES)

- **Analyse statistique**

Les variables continues seront présentées sous forme de moyenne et écart-type, sous réserve de la normalité de leur répartition (test de Shapiro-Wilk). En cas de non-normalité, elles seront présentées sous forme de médiane, quartiles et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives seront exprimées en effectifs et pourcentages associés. Les comparaisons entre groupes (selon consommation de cannabis oui/non) se feront systématiquement (1) sans ajustement et (2) en ajustant sur des facteurs dont la répartition pourrait être déséquilibrée entre groupes. Tous les tests statistiques seront effectués au risque d'erreur de première espèce α de 5%. Comme discuté par Feise en 2002, l'ajustement du risque d'erreur de 1^{ère} espèce ne sera pas proposé systématiquement, mais au cas par cas aux vues des considérations cliniques et non uniquement statistiques.

L'objectif principal de cette étude vise à explorer le pourcentage de patients qui consomment du cannabis dans un échantillon de patients présentant un rhumatisme inflammatoire chronique. Cette prévalence présentée avec un intervalle de confiance à 95% sera comparée à la prévalence de consommation de cannabis en France mises à jour par l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT).

Dans le but d'identifier des facteurs associés à la présence de consommation de cannabis, le recours aux tests usuels sera proposé en analyse univariée : test du Chi2 ou test de Fisher-exact pour les variables catégorielles et test de Student ou test de Mann-Whitney le cas échéant pour les variables quantitatives (normalité étudiée par test de Shapiro-Wilk et

homoscédasticité par test de Fisher-Snedecor). Des analyses multivariées seront proposées dans un second temps par régression logistique pour variable dépendante dichotomique (présence oui/non de consommation de cannabis). Les co-variables seront retenues au regard des résultats d'analyse univariée et de leur pertinence clinique. Les interactions entre co-variables seront étudiées tout comme leur multicolinéarité. Les résultats seront exprimés en termes d'odds ratio (OR) et intervalle de confiance à 95%.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires pour obtenir une puissance de 80% est de 500 sujets à inclure.

b. RESULTATS

o Patients

A la date du 19/08/2020, 87 patients ont été inclus dans l'étude. 44 (50.6%) étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), 28 (28.7%) de spondyloarthrite (SpA) et 15 (17.2%) de rhumatisme psoriasique (Rpso). Les PR étaient en grande majorité des femmes (79.6%), âgées de 62 ans +/-11. Elles étaient séropositives en facteur rhumatoïde et en anti-CCP et érosives dans près de trois quarts des cas. Les spondyloarthrites comptaient surtout des hommes (53.1%), âgés de 46 ans +/-13.5. Les patients suivis pour rhumatisme psoriasique étaient majoritairement des femmes (60%) âgées de 47 ans +/-12.9. La durée d'évolution des rhumatismes était prolongée : en moyenne 12 ans pour les PR, 14 pour les SpA, 11 pour les Rpso. Leur activité était quant à elle plutôt bien contrôlée. Le DAS 28 CRP moyen était de 2.8 +/-1.3 pour les PR, de 2.4 +/- 1.5 pour les Rpso. Le BASDAI moyen était à 39 +/-22 pour les SpA (tableau 2).

Tableau 2 : caractéristiques population à l'inclusion

	Polyarthrite rhumatoïde n = 44 (50.6%)	Spondyloarthrite n = 28 (28.7%)	Rhumatisme psoriasique n = 15 (17.2%)
Age	62 (11)	46.2 (13.5)	46.9 (12.9)
Femmes	35 (79.6%)	12 (42.9%)	9 (60%)
Antécédents			
Pathologie auto-immune	6 (13.6%)	7 (25%)	1 (6.7%)
Fibromyalgie	1 (2.3%)	3 (10.7%)	2 (13.3%)
Gougerot-sjogren	1 (2.3%)	-	-
Arthrose	21 (47.7%)	5 (17.9%)	6 (40%)
Trouble humeur	4 (9.1%)	5 (17.9%)	2 (13.3%)
Obésité	5 (11.4%)	2 (7.1%)	1 (6.7%)
Caractéristiques rhumatismes			
FR positif	34 (77.3%)	-	-
Anti CCP positifs	34 (77.3%)	-	-
Erosions	31 (70.5%)	-	-
Année diagnostic	2008 (10.1)	2006 (9.8)	2009 (11.1)
DAS 28 CRP	2.8 (1.3)	37 (24)	2.3 (1.5)
BASDAI	-	39 (22)	-
Traitements			
Aucun	-	1 (3.6%)	-
AINS	8 (18.2%)	8 (28,6%)	7 (46.7%)
Corticothérapie	9 (20.5%)	2 (7.1%)	-
Antalgiques	18 (40.9%)	12 (42.9%)	6 (40%)
csDMARDs			
Methotrexate	33 (75%)	4 (14.3%)	6 (40%)
Leflunomide	5 (11.4%)	-	2 (13.3%)
Sulfazalazine	3 (6.8%)	-	1 (6.7%)
Hydroxychloroquine	11 (25%)	-	-
bDMARDs			
Anti-TNF alpha	9 (20.5%)	16 (57.1%)	4 (26.7%)
Tocilizumab	2 (4.5%)	-	-
Sarilumab	1 (2.3%)	-	-
Abatacept	5 (11.4%)	-	-
Rituximab	8 (18.2%)	-	-
Secukinumab	-	4 (14.3%)	1 (6.7%)
Ixekizumab	-	-	1 (6.7%)
Ustekinumab	-	1 (3.6%)	-
Anti-JAK	1 (2.3%)	-	-

11 patients sur 87 (12.6%) suivaient une corticothérapie, 23 (26.4%) consommaient des AINS et 36 (41.4%) utilisaient des antalgiques. Pourtant, 27.6% déclaraient ne pas être soulagés par leur traitement antalgique actuel. Des douleurs persistaient malgré une diminution optimale de l'activité rhumatismale. En effet sur les 30 PR dans la cible thérapeutique (rémission ou activité faible selon le DAS 28 CRP), 4 (13.3%) ne sont pas soulagés et 15 (50%) ont des douleurs quotidiennes d'intensité modérée (EVA 5.1+/-2.2). En considérant une cible plus stringente (rémission selon le DAS28CRP), 3 (14.3%) ne sont pas soulagés et 9 (42.9%) présentent des douleurs quotidiennes. On retrouve sensiblement les mêmes valeurs pour les SpA avec BASDAI<40 : 1 (10%) ne sont pas soulagés et 5 (50%) ont des douleurs quotidiennes modérées (EVA 5.3 +/-1.9). Pour les RPso avec DAS 28 CRP <3.2, 3 (27%) ne sont pas soulagés et 9 (88%) ont des douleurs quotidiennes modérées (EVA 3.6 +/-2.4).

- **Consommations de cannabis, tabac ou alcool**

Parmi les 87 patients, 17 (19.5%) patients ont déclaré avoir expérimenté le cannabis, parmi lesquels 5 ont eu une consommation régulière à un moment donné de leur vie. Seulement 1 a déclaré consommer actuellement du cannabis.

Si l'on considère les autres toxiques, 20 (23%) sont tabagiques actifs et 60 (69%) consomment de l'alcool.

Tabac

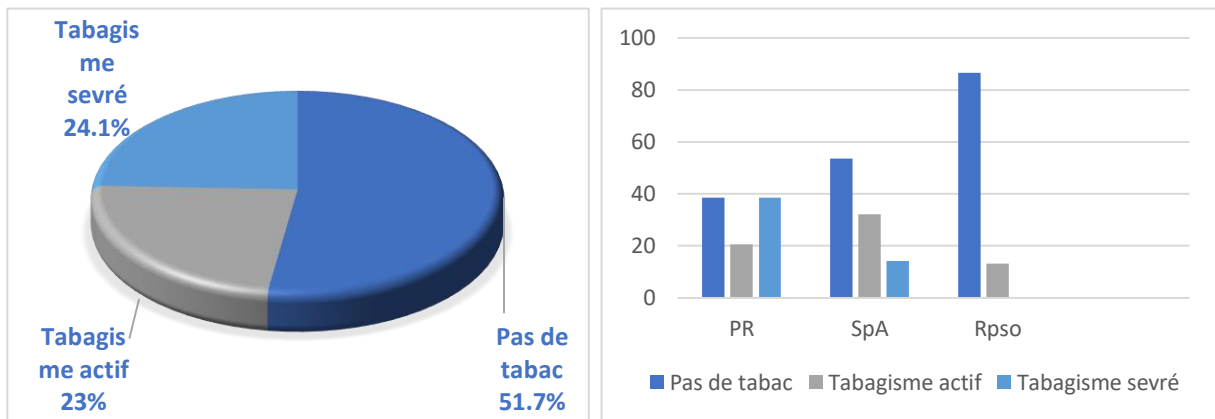


Figure 5: consommation tabac en population rhumatismale totale (gauche) et en fonction sous-type de rhumatisme (droite)

Alcool

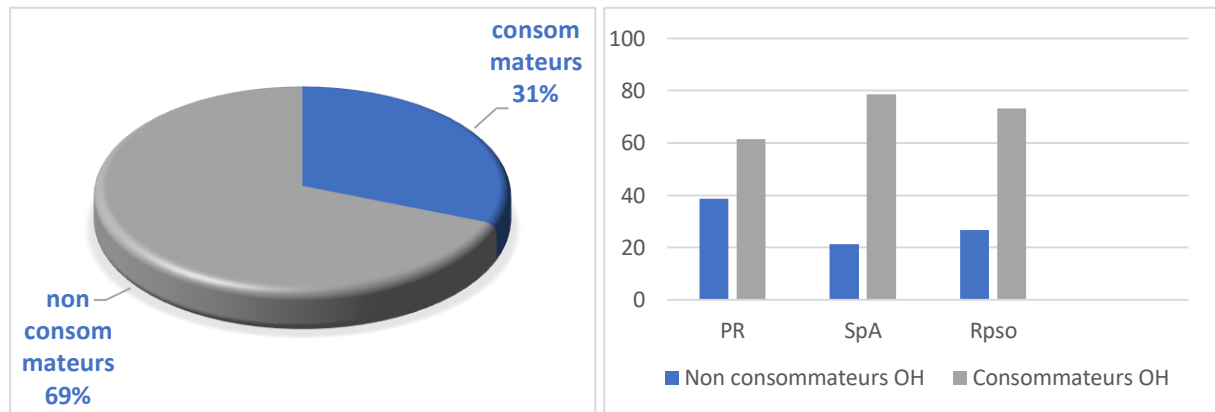


Figure 6: consommation alcool en population rhumatismale (gauche) et en fonction sous-type de rhumatisme (droite)

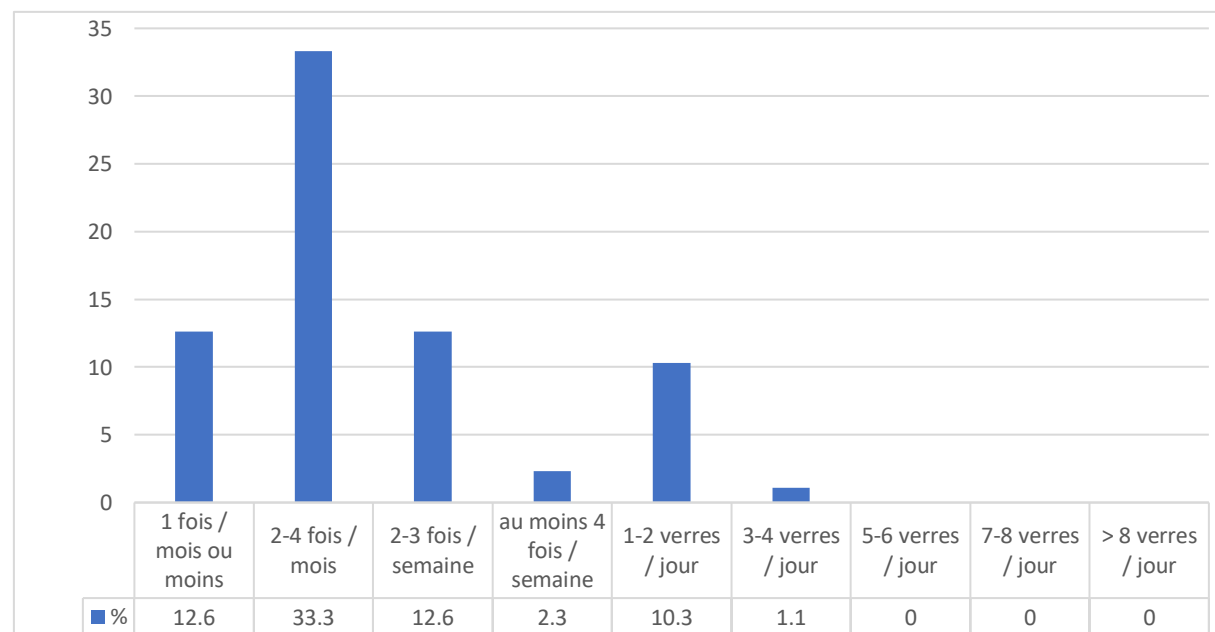


Figure 7: distribution consommations alcool

- **Profil consommateur cannabis**

Le patient ayant déclaré consommer actuellement du cannabis était un homme de 39 ans, atteint d'une spondyloarthrite active et d'un trouble de l'humeur. A noter une exogénose (1-2 verre d'alcool par jour) et un tabagisme actif chez ce patient. Il était actuellement au chômage.

La première consommation de cannabis a eu lieu à l'adolescence. Consommation actuelle sous forme inhalée (cigarette / joint), plusieurs fois par semaine. Les buts recherchés étaient une diminution des douleurs, une relaxation, une amélioration du sommeil. Le questionnaire CAST était à 6 (risque de dépendance faible).

- **Proposition cannabis thérapeutique**

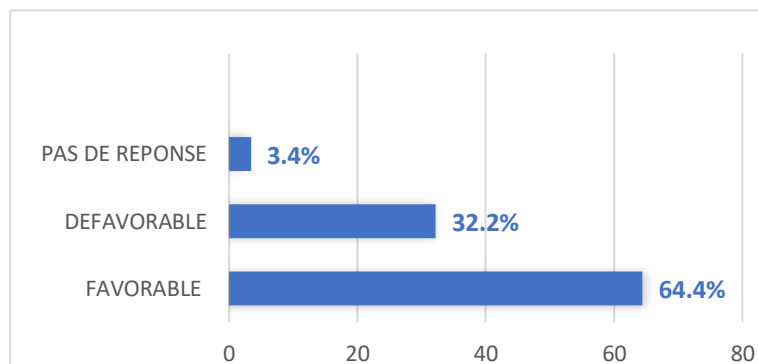


Figure 8: proposition cannabis thérapeutique

56 (64.4%) patients étaient favorables à l'utilisation d'une préparation pharmaceutique à base de cannabis.

Parmi les 28 (32.2%) défavorables, les raisons évoquées étaient les suivantes : absence d'explication donnée (14), peur des effets secondaires imputables au cannabis (7), manque d'informations sur les effets du cannabis et des traitements dérivés (3), représentation du cannabis en tant que drogue (2), préférence pour des antalgiques classiques (1), bonne efficacité des traitements en cours (1).

5. DISCUSSION

○ Une « surconsommation » en population rhumatismale

En 2017, l'OFDT recensait, parmi les français âgés de 18 -64 ans : 45% d'expérimentateurs (usage au cours de la vie - indicateur de diffusion du produit), 11% de consommateurs actuels (usage dans les 12 derniers mois – indicateur de prévalence), 3.6 % de consommateurs réguliers (au moins 10 consommations par mois) (11).

Dans notre méta-analyse, 40.4% des patients ont expérimenté le cannabis ; 15.3% en consomment actuellement. La proportion d'usagers actuels est donc plus importante. La prévalence de consommation de cannabis semble donc plus élevée chez les patients atteints de pathologie rhumatologique. Qui plus est, nos chiffres sont probablement sous-évalués. En effet, la consommation de cannabis est souvent sous-estimée lorsqu'elle est liée à la collecte déclarative des patients (caractère illégal).

○ Un « profil consommateur »

Les patients consommateurs de cannabis étaient plus jeunes que les non-consommateurs, plus souvent tabagiques et sans emploi. Ce profil correspond aux données de la littérature.

L'usage diminue graduellement avec l'âge, passant de 26,9 % parmi les adultes âgés de 18 à 25 ans à 17,7 % parmi ceux âgés de 26 à 34 ans, 9,4 % chez ceux âgés de 35 à 44 ans et 1,6 % parmi les plus âgés (55-64 ans) (12). Il n'est donc pas étonnant de trouver les consommateurs de cannabis parmi les patients les plus jeunes.

Dans notre méta-analyse, les patients tabagiques avaient 3 fois plus de risque de consommer du cannabis. Les données disponibles étaient cependant insuffisantes pour

évaluer le lien entre alcool et cannabis. Seulement 2 études concluaient à un risque 3 fois plus important d'usage de cannabis chez les buveurs d'alcool. L'association entre usage de cannabis et d'autres substances psychoactives est bien connue, particulièrement l'association tabac-cannabis. Cette relation est à un double sens : Peters et al. rapportent que 41-94% des adultes consommateurs de cannabis fument du tabac et que 25-52% des tabagiques sont également consommateurs de cannabis (13). Cette relation est aussi dose-dépendante : plus la consommation de tabac est fréquente, plus le risque d'usage de cannabis est important (14-15). Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ce lien. Certains facteurs individuels (traits de personnalité, humeur dépressive) (16) et environnementaux (co-usage dans l'entourage) (17) peuvent conduire à débiter un usage concomitant de tabac/cannabis. Ce double usage peut être pérennisé par des modes d'administration communs (« spliff », « blunt ») (18). D'un point de vue neurobiologique, on peut également souligner une interaction entre système endocannabinoïde et addiction à la nicotine (19).

Le lien entre consommation de cannabis et chômage a déjà été démontré. La plupart des publications concernaient des individus plus jeunes, âgés de 30 à 35 ans (20-21). Cependant, Airagnes et al. ont trouvé une association entre la consommation de cannabis et la perte d'emploi, quel que soit l'âge. Les patients de plus de 50 ans qui consomment du cannabis avaient un risque presque 3 fois plus élevé de perdre leur emploi (22). Cette relation cannabis-chômage est bidirectionnelle. Boden et al ont prouvé que 3 mois de chômage augmentait de façon significative la dépendance au cannabis ; et inversement, la dépendance au cannabis augmente significativement le risque de perte d'emploi (23). Il est difficile de savoir quelles sont les raisons de cette relation : engagement au travail réduit (24), difficultés sociales et manque de soutien social (25-26), difficultés cognitives (27).

Nous n'avons trouvé aucune différence significative entre sexes dans la proportion de consommateurs de cannabis. Ce résultat ne va pas dans le sens de la littérature qui rapporte souvent une consommation plus élevée chez les hommes (28). Cela peut s'expliquer par le faible pourcentage d'hommes de notre échantillon (près de 25%), qui peut avoir conduit à sous-estimer la différence de consommation.

- **Applications pratiques du cannabis en rhumatologie ?**

Dans notre méta-analyse, l'utilisation du cannabis a permis une diminution significative de la douleur. Cependant, la plupart des études incluses n'avaient pas de groupe témoin ; par conséquent, il n'est pas possible de tirer des conclusions solides.

De plus, la balance bénéfice/risque des cannabinoïdes reste discutable. Ware et al. objectivaient une incidence 1.7 fois plus élevée d'EI non sévères parmi les utilisateurs de cannabis. Dans l'étude d'Habib et al., 12% des patients ont présenté des EI. Ces données sont concordantes avec la littérature. Dans une méta analyse d'essais contrôlés et d'études observationnelles sur la douleur chronique non cancéreuse, Stockings et al montraient qu'1 patient sur 24 devait être traité pour obtenir une efficacité significative sur la douleur, au déprimant d'effets indésirables pour 1 patient sur 6 (29). Qui plus est, la durée de suivi des patients étaient limitée (1 an maximum) ; nous n'avons donc pas de données de tolérance à long terme. Les EI rapportés étaient d'intensité légère à modérée (irritation oculaire et pharyngée, hyperhémie conjonctivale, somnolence). Toutefois, les études permettant une analyse de tolérance excluaient les populations les plus à risque d'EI graves (antécédents psychiatriques, cardiopathie ischémique, arythmie, pathologies pulmonaires). Certaines étaient menées uniquement sur des patients fibromyalgiques, sans rhumatisme inflammatoire associé. Or, on sait que le cannabis augmente le risque de complications

cardiovasculaires ou néoplasiques (notamment pulmonaire) qui sont déjà sur-représentées, et souvent sous-estimées, dans les rhumatismes inflammatoires. Des études de tolérance supplémentaires sont donc nécessaires dans ces populations spécifiques.

Enfin, les motivations des consommateurs faisaient souvent défaut dans les papiers inclus dans la méta-analyse. Certains évoquaient un usage « médical », sans plus de précision. D'autres alléguaient un usage antalgique. Campbell et al par exemple recensaient 15.8% de consommateurs actuels dans leur échantillon (tous buts confondus), 14% de consommateurs actuels à des fins analgésiques. Toutefois, ils ne précisaient pas si les patients associaient ou non les usages récréatif et thérapeutique. Dans leur publication, Fitzcharles et al. soulignaient en effet que les patients utilisant du cannabis à des fins antalgiques étaient plus à même d'avoir utilisé ou d'utiliser actuellement du cannabis à des fins récréatives. Par conséquent, les prescripteurs devraient se méfier d'un usage détourné du cannabis médical.

A ce jour, les données ne sont donc pas suffisantes pour promouvoir l'utilisation des cannabinoïdes en rhumatologie.

Toutefois, le rhumatologue devrait avoir en tête la notion de surconsommation de cannabis dans sa patientèle. Premièrement pour savoir la dépister et ne pas passer à côté de mésusage voire de complications psychiatriques et somatiques inhérentes au cannabis. Deuxièmement pour savoir s'attarder sur les raisons de la consommation. Le patient présente-t-il des douleurs résiduelles ? des troubles du sommeil ? des troubles anxieux et/ou dépressif ? Ces symptômes intriqués à la consommation de cannabis (30-32) sont très présents en population rhumatismale (33-37) et altèrent significativement la qualité de vie des patients (38-40). S'intéresser à la consommation de cannabis du patient s'intègre donc dans une prise en charge globale, visant une amélioration de la qualité de vie.

- **Limites de la méta-analyse**

Nous nous sommes heurtés au faible nombre de publications évaluant le cannabis en rhumatologie. Comme dans toute méta-analyse, il a fallu faire une concession sur l'hétérogénéité des études pour augmenter le nombre d'articles inclus, le nombre de patients évalués et ainsi la puissance statistique. Ces disparités ont été prises en compte dans l'analyse statistique à l'aide de modèle à effets aléatoires.

Premièrement, les types d'études acceptés étaient différents, allant d'enquêtes cliniques observationnelles aux essais cliniques randomisés. Deuxièmement, toutes les maladies rhumatologiques étaient incluses, malgré des profils physiopathologiques et symptomatologiques différents. Toutefois, les RIC, la fibromyalgie et les atteintes dégénératives sont tous sous-tendus par un terrain douloureux chronique. Qui plus est, ils sont fréquemment intriqués. Fan et al. décrivaient ainsi 8% de patients fibromyalgiques sur un échantillon de 691 patients atteints de PR, de SpA ou de connectivite (41).

Troisièmement, l'étude de prévalence a pu être impactée par des disparités géographiques. Les études retenues pour cette analyse ont été menées au Canada, en Israël, au Royaume-Uni, en Australie, dans différents états des Etats-Unis. Ces pays n'étaient pas soumis à la même législation. Si tous les pays autorisaient l'usage médical du cannabis, certains toléraient également un usage récréatif au moment de la collecte des données. L'accès au produit n'était donc pas similaire d'un pays à l'autre.

Quatrièmement, la consommation de cannabis est évolutive au cours du temps. En France par exemple, la part des usagers dans l'année a augmenté de manière continue, passant de 4,4 % à 11,0 % entre 1992 et 2017 (12). Les études incluses pour l'analyse de prévalence ont été

menées entre 2003 et 2020. On peut donc supposer que la consommation mondiale de cannabis n'était pas la même au cours des deux dernières décennies.

Enfin, nous ne pouvons pas exclure un biais de publication. Cependant, nous avons recherché des résumés pertinents dans des congrès et des registres d'essais européens et américains, tels que PROSPERO (registre prospectif international des revues systématiques), et n'avons trouvé aucune autre référence.

Des études avec un échantillon plus large de patients atteints de maladies rhumatologiques seront les bienvenues pour confirmer et compléter nos conclusions sur les effets du cannabis.

- **Confrontation aux données de pratique courante**

Les données de prévalence collectées à ce jour sur le CHU de Clermont-Ferrand ne corroborent pas les résultats de la méta-analyse. En effet, seulement 19.5% des patients ont déclaré une expérimentation, seulement 1.1% une consommation actuelle.

Cette différence ne semble pas inhérente à l'âge des patients ; l'âge moyen des patients inclus dans l'étude observationnelle étant de 54 +/- 14.3 ans, contre 57 ans dans la méta-analyse. Elle ne semble pas non plus être liée à leur origine géographique. En effet, les taux d'usage de cannabis en population adulte d'Auvergne-Rhône-Alpes ne sont pas différents des moyennes nationales (42). On pourrait avancer plusieurs hypothèses. Tout d'abord le manque de puissance manifeste de notre analyse qui intervient après seulement 87 inclusions par rapport aux 500 nécessaires. Deuxièmement, un biais déclaratif prépondérant. Malgré l'anonymat des données, les patients étaient souvent amenés à remplir les questionnaires à proximité voire avec les investigateurs. Enfin, nous avons vu dans la méta-analyse que les consommateurs de cannabis étaient plus douloureux que les non-consommateurs. Or, l'activité de la maladie est faible chez la majorité des 87 patients inclus et 73% des patients admettent un niveau

douloureux acceptable. Notre échantillon n'est peut-être pas représentatif de la population de patients atteints de RIC, incluant peu de patients avec une douleur et une activité rhumatismale élevées.

Le manque de puissance de l'étude ne permet pas un comparatif entre consommateurs et non consommateurs. Toutefois, le profil du consommateur correspondait à celui avancé dans la méta-analyse.

6. CONCLUSION

La douleur est un symptôme fréquent en rhumatologie et doit être prise en charge afin d'améliorer au mieux la qualité de vie de nos patients. Toutefois, cette douleur, souvent multifactorielle, est parfois difficile à juguler malgré un contrôle satisfaisant de l'activité de la maladie rhumatologique. Comme nous avons pu le voir dans les résultats de ce travail, jusqu'à 50% des patients ont des douleurs résiduelles modérées malgré un rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) contrôlé et l'usage d'antalgiques classiques. D'où l'engouement pour de nouvelles thérapeutiques antalgiques telles les cannabinoïdes. Deux tiers des patients de notre étude clermontoise seraient en effet favorables à l'utilisation du cannabis thérapeutique.

L'utilisation de cannabis médical en rhumatologie semble prometteuse. Les études observationnelles publiées à ce jour montrent une diminution significative de la douleur, une amélioration du sommeil, de l'humeur et de la qualité de vie. Cela pourrait expliquer la surconsommation de cannabis dans les RIC que nous avons retrouvée dans notre méta-analyse avec un patient consommateur sur 6.

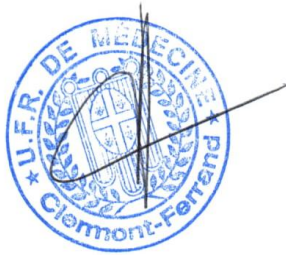
Nous manquons toutefois de données sur la tolérance du cannabis médical. Si les données de la méta-analyse semblent rassurantes, il faut garder à l'esprit que le cannabis augmente le risque de complications psychiatriques (trouble anxieux, symptômes dépressifs), cardiovasculaires ou néoplasiques (notamment pulmonaire) qui sont déjà sur-représentées dans les rhumatismes inflammatoires.

L'utilisation future du cannabis thérapeutique en rhumatologie nécessite donc d'autres études de tolérance et d'efficacité.

A l'heure actuelle, dans un esprit de prévention médicale, il reste intéressant d'avoir en tête la notion de surconsommation de cannabis et de « profil consommateur » chez les patients

ayant un RIC. Ainsi, le rhumatologue pourra être plus vigilant aux consommations de toxiques et à leurs conséquences, notamment chez ses patients masculins, jeunes, douloureux, chômeurs, tabagiques ou consommant de l'alcool.

Clermont-Ferrand, le 01/09/2020
Pierre CLAVELOU
Doyen – Directeur



Clermont-Ferrand, le
Martin SOUBRIER
Président du jury

A handwritten signature in blue ink, reading 'Soubrier', written in a cursive style.

UFR de Médecine et des Professions Paramédicales
BP 38 • 28, Place Henri-Dunant
63001 Clermont-Ferrand

7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Torres Moreno MC, Papaseit E, Torrens M, Farré M. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2018 Oct 5;1(6):e183485.
2. Koppel BS, Brust JC, Fife T et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014 Apr 29;82(17):1556-63.
3. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2018 Nov;78(17):1791-1804.
4. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 7;3(3):CD012182.
5. Fitzcharles MA, 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 May;68(5):681-8.
6. Perrot S, Trouvin AP. Le cannabis dans les douleurs musculosquelettiques et articulaires : des preuves sont nécessaires. *Rev Rheum* 2019;86:215–8.
7. Fitzcharles MA, Clauw DJ, Hauser W. A cautious hope for cannabidiol (CBD) in rheumatology care. *Arthritis Care Res*. 2020 Mar 7. doi: 10.1002/acr.24176.
8. McWilliams DF, Walsh DA. Factors predicting pain and early discontinuation of tumour necrosis factor- α -inhibitors in people with rheumatoid arthritis: results from the British society for rheumatology biologics register. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Aug 12;17:337.
9. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol* 2005;5:13.
10. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* 1992;112:155–9.
11. Brisacier AC, Brissot A, Cadet-Taïrou A, et al, rédacteurs. *Drogues, Chiffres clés*. 8e éd. OFDT;2019.
12. Spilka S, Richard JB, Le Nézet O et al. Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2017. *Tendances, OFDT*, n° 128, 2018, 6 p.
13. Peters EN, Budney AJ, Carroll KM. Clinical Correlates of Co-Occurring Cannabis and Tobacco Use: A Systematic Review. *Addiction*. 2012 Aug; 107(8): 1404–1417.
14. Goodwin RD, Pacek LR, Copeland J et al. Trends in daily cannabis use among cigarette smokers: United States, 2002-2014. *Am J Public Health* 2018;108:137–42.
15. Richter KP, Kaur H, Resnicow K et al. Cigarette smoking among marijuana users in the United States. *Subst Abus*. 2004 Jun;25(2):35-43.
16. Brook JS, Lee JY, SJ, Ph.D, et al. Course of comorbidity of tobacco and marijuana use: Psychosocial risk factors. *Nicotine Tob Res*. 2010 May;12(5):474–482.
17. D'Amico EJ, Rodriguez A, Tucker JS et al. Early and late adolescent factors that predict co-use of cannabis with alcohol and tobacco in young adulthood. *Prev Sci* 2020;21:530–44.

18. Agrawal A, Lynskey MT. Tobacco and Cannabis Co-occurrence: Does Route of Administration Matter?
19. Scherma M, Fadda P, Le Foll B et al. The endocannabinoid system: a new molecular target for the treatment of tobacco addiction
20. Ayllón S, Ferreira-Batista NN. Unemployment, drugs and attitudes among European youth. *J Health Econ* 2018;57:236–48.
21. Hammer T. Unemployment and use of drug and alcohol among young people: a longitudinal study in the general population. *Br J Addict* 1992;87:1571–81.
22. Airagnes G, Lemogne C, Meneton P et al. Alcohol, tobacco and cannabis use are associated with job loss at follow-up: findings from the CONSTANCES cohort. *PLoS One* 2019;14:e0222361.
23. Boden JM, Lee JO, Horwood LJ et al. Modelling possible causality in the associations between unemployment, cannabis use, and alcohol misuse. *Soc Sci Med* 2017;175:127–34.
24. Hyggen C. Does smoking cannabis affect work commitment? *Addiction* 2012;107:1309–15.
25. Pedersen W. Cannabis and social welfare assistance: a longitudinal study. *Addiction* 2011;106:1636–43.
26. Rapiér R, McKernan S, Stauffer CS. An inverse relationship between perceived social support and substance use frequency in socially stigmatized populations. *Addict Behav Rep* 2019;10:100188.
27. McKetin R, Parasu P, Cherbuin N et al. A longitudinal examination of the relationship between cannabis use and cognitive function in mid-life adults. *Drug Alcohol Depend* 2016;169:134–40.
28. Cuttler C, Mischley LK, Sexton M. Sex differences in cannabis use and effects: a cross-sectional survey of cannabis users. *Cannabis Cannabinoid Res* 2016;1:166–75.
29. 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 Oct;159(10):1932-1954.
30. Womack SR, Shaw DS, Weaver CM, Forbes EE. Bidirectional Associations Between Cannabis Use and Depressive Symptoms From Adolescence Through Early Adulthood Among At-Risk Young Men. *J Stud Alcohol Drugs*. 2016 Mar;77(2):287-97.
31. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction*. 2003 Nov;98(11):1493-504.
32. Esmaeelzadeh S, Moraros J, Thorpe L, Bird Y. Examining the Association and Directionality between Mental Health Disorders and Substance Use among Adolescents and Young Adults in the U.S. and Canada-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2018 Dec 13;7(12):543.
33. Lin MC, Guo HR, Lu MC, et al. Increased risk of depression in patients with rheumatoid arthritis: a seven-year population-based cohort study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015 Feb;70(2):91-6.

34. Işık-Ulusoy S. Evaluation of affective temperament and anxiety-depression levels in fibromyalgia patients: a pilot study. *Braz J Psychiatry*. 2019 Sep-Oct; 41(5): 428–432.
35. Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed*. 2007;78:88–95.
36. Grabovac I, Haider S, Berner C et al. Sleep quality in patients with rheumatoid arthritis and associations with pain, disability, disease duration, and activity. *J Clin Med* 2018;7:336.
37. Mustafa M, Bawazir Y, Merdad L et al. Frequency of sleep disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol* 2019;11:163–71.
38. Guo G, Fu T, Yin R, et al. Sleep quality in Chinese patients with rheumatoid arthritis: contributing factors and effects on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2016 Nov 16;14(1):151.
39. Hattori Y, Katayama M, Kida D, Kaneko A. Hospital Anxiety and Depression Scale Score Is an Independent Factor Associated With the EuroQoL 5-Dimensional Descriptive System in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2018 Sep;24(6):308-312.
40. Prata AR, Assunção H, Luis M et al. Functional disability and pain but not disease activity are associated with poor health-related quality of life in a cohort of rheumatoid arthritis patients [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2020;79 Suppl 1 :S1405
41. Fan A, Pereira B, Tournadre A et al. Frequency of concomitant fibromyalgia in rheumatic diseases: monocentric study of 691 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:129–32.
42. Fiche territoriale 2020 Auvergne-Rhône-Alpes. Mars 2020, 4 p. - OFDT – Paris.

8. ANNEXES

ANNEXE I : 1^{ère} page de l'épreuve de la publication à venir dans *Rheumatology*

1

Cannabis use assessment and its impact on pain in rheumatologic diseases: a systematic review and meta-analysis

M Guillouard *et al.*

[\[AQ12\]](#) Cannabis use assessment and its impact on pain in rheumatologic diseases

M. Guillouard¹, N. Authier^{2 3 4}, B. Pereira⁵, M. Soubrier¹ and S. Mathieu^{1*} smathieu@chu-clermontferrand.fr [\[AQ1\]](#)

¹. Rheumatology Department, Clermont-Ferrand University Hospital,

². Université Clermont Auvergne, UMR INSERM 1107, CHU,

³. Institut ANALGESIA, Faculté de Médecine,

⁴. Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA), French Monitoring Centre for Analgesic Drugs, CHU and

⁵. Biostatistics Unit (Clinical Research Direction), University Hospital of Clermont-Ferrand (CHU), Clermont-Ferrand, France

* Correspondence to: Sylvain Mathieu, Rheumatology Department, Gabriel Montpied Teaching Hospital, 58 Rue Montalembert, F-63003 Clermont-Ferrand, France. E-mail: smathieu@chu-clermontferrand.fr [\[AQ2\]](#)

05052020

24072020

24072020

ABSTRACT

Despite classic analgesic or effective treatments in rheumatic diseases, such as synthetic DMARDs in RA, patients remain in pain and often turn to non-prescribed pharmacological alternatives, such as cannabis self-therapeutic use. However, this medical use of cannabis has not been thoroughly studied.

We performed a systematic literature review up to June 2020. The incidence of cannabis consumption was calculated by meta-proportion. Differences between cannabis users and non-users were expressed as standardized mean differences using the inverse-variance method. We also assessed the effects of cannabis on pain.

A total of 2900 patients reported cannabis consumption in a sample of 10 873 patients [incidence 40.4% (95% CI: 0.28, 0.54)], and 15.3% (95% CI: 0.07, 0.27) specified that they were currently taking cannabis. Cannabis use was higher in the four fibromyalgia studies [68.2% (95% CI: 0.41, 0.90), $n = 611$] compared with seven articles concerning RA or lupus [26.0% (95% CI: 0.14, 0.41), $n = 8168$]. Cannabis consumption was associated with a decrease in pain intensity [VAS pain at baseline 8.2 (2.9) vs 5.6 (3.5) mm over time; pooled effect size -1.75 (95% CI: -2.75 , -0.76)]. Cannabis users were younger [58.4 (11.4) vs 63.6 (12.1) years; $P < 0.001$], more often smokers [OR 2.91 (95% CI: 1.84, 4.60)] or unemployed [OR 2.40 (95% CI: 1.31, 4.40)], and had higher pain intensity [5.0 (2.4) vs 4.1(2.6) mm; $P < 0.001$] than non-users.

Nearly 20% of patients suffering from rheumatologic diseases actively consume cannabis, with an improvement in pain. The issue of cannabis use in the management of these patients should be addressed during medical consultation, essentially with cannabis-based standardized pharmaceutical products.

Keywords: cannabis , rheumatology , meta-analysis

Rheumatology key messages

- Nearly 20% of patients suffering from rheumatologic diseases actively consume cannabis.
- Cannabis consumption was associated with an improvement of pain.
- Cannabis users were younger, more often smokers, unemployed and painful than non-users.

© Copyrights 2020

ANNEXE II : Accord du Comité de Protection des Personnes pour la diffusion du questionnaire « Cannabis » dans notre service de Rhumatologie.

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES ILE DE FRANCE III

Hôpital Tarnier-Cochin, 89 rue d'Assas 75006 Paris - Tel : 01 42 01 82 02- Email : cpp.iledefrance3@orange.fr

Composition du bureau : Président : Pierre LOULERGUE, Vice-Président : David SIMHON, Secrétaire : Catherine CAMUS, Trésorier : Paulette MORIN.

A Paris, le 27 avril 2020

PL/LG/2020-067

REF : A rappeler dans toute correspondance

Dossier n° 2020-A00473-36

Réf. CPP : 3773- NI

Réf CNRIPH : 20.02.20.61620 3773

Le Comité a été saisi le 20 février 2020 d'une demande d'avis pour un projet de recherche non interventionnel intitulé : RNI 2020 MATHIEU : « Enquête sur l'usage du cannabis chez les patients ayant un rhumatisme inflammatoire chronique ». - « Survey of cannabis use in patients with chronic inflammatory rheumatism ».

dont le promoteur est : CHU de Clermont-Ferrand ;

et l'Investigateur Principal est : Dr Sylvain MATHIEU ;

La recherche aura lieu au sein des centres investigateurs suivants : Service de Rhumatologie. CHU de Clermont-Ferrand.

Le Comité a notamment examiné le protocole de la recherche et son résumé -version 1 du 17/01/2020-, le formulaire d'information et de non-opposition (patient) -version 1 du 17/01/2020-, ainsi que tous les autres documents communiqués par le promoteur, et a tenu compte de la réponse post-session du promoteur datée du 24/03/2020, incluant le protocole modifié -version 2 du 24/03/2020-, le formulaire d'information et de non-opposition (patient) modifié -version 2 du 24/03/2020-.

Lors de la séance du 17 MARS 2020

Après délibération, le Comité octroie un **AVIS FAVORABLE** à la recherche, aux motifs suivants :

L'étude apparaît pertinente et le rapport bénéfices/risques acceptable.

Les objectifs de la recherche sont définis et argumentés.

Les moyens mis en œuvre pour atteindre ces objectifs sont décrits avec suffisamment de précisions et apparaissent bien adaptés. La méthodologie est clairement décrite et adaptée aux objectifs.

Les notices d'information et formulaires de consentement sont clairement rédigés. Ils contiennent toutes les mentions nécessaires

Par ailleurs, le Comité s'approprie la motivation inscrite dans le courrier post-session du Président du 19/03/2020.

Ont participé à la délibération du 17 mars 2020 :

Collège n°1 :	Titulaires :	Suppléants :
<i>Personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale :</i>	Pr. Boyan CHRISTOFOROV Dr. Denis BERNARD Dr. Thierry BIGOT (psychiatre) (compétent en matière biostatistiques)	Flavia GUILLEM
<i>Médecin généraliste :</i>	Dr. Pierre LOULERGUE	
<i>Pharmacien hospitalier :</i>	Dr. Laurence ESCALUP (compétent en matière biostatistiques)	Yannick LE BRIS
Collège n°2 :		
<i>Personnes qualifiées sur les questions éthiques :</i>	Françoise KLELTZ-DRAPEAU	Cristina POLETTO-FORGET
<i>Psychologue :</i>		Sylvain BESLE
<i>Représentant des travailleurs sociaux :</i>	Catherine CAMUS	Adjouani OLMOS
<i>Personnes compétentes en matière juridique :</i>	David SIMHON Mathilde GUILLEMINOT	
<i>Représentant des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé :</i>	Paulette MORIN Dominique LAMARCHE	

Le Président :



Pierre Loulergue

Le CPP Ile De France III est organisé et opère en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques / International Conference on Harmonisation (ICH E6 R2) et la réglementation relative aux Recherches Impliquant la Personne Humaine selon la loi et décret d'application en vigueur.

SERMENT D'HIPPOCRATE (version longue)

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

SERMENT D'HIPPOCRATE (version courte)

En présence des Maîtres de cette faculté et de mes chers 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 donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans 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 le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

RESUME :

Contexte. De nombreux patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) rapportent des douleurs résiduelles, malgré un contrôle optimal de l'activité de leur maladie. D'autres pathologies, comme la fibromyalgie ou l'arthrose, pâtissent aussi d'un manque de thérapeutiques antalgiques efficaces. Il n'est donc pas rare que des patients admettent recourir à des méthodes alternatives pour juguler leurs douleurs, parmi lesquelles notamment la consommation de cannabis.

Objectifs. Chez les patients souffrant de RIC, estimer la prévalence de la consommation de cannabis, évaluer ses effets sur la douleur, comparer les caractéristiques des consommateurs de cannabis à celles des non-consommateurs.

Méthodes. Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature jusqu'en juin 2020. Tous les essais contrôlés ou études épidémiologiques comprenant des patients atteints de RIC consommant du cannabis et fournissant des données sur la douleur, ont été inclus dans une méta-analyse. Les résultats ont ensuite été confrontés à ceux d'une étude observationnelle transversale monocentrique menée dans le service de Rhumatologie du CHU de Clermont-Ferrand.

Résultats 23 publications ont été incluses dans la méta-analyse : 7 abstracts, 7 études observationnelles transversales et 9 longitudinales. Dans 15 études (n = 10873), 2900 patients déclaraient avoir utilisé du cannabis [40.4% ; 95% CI : 0.28, 0.54]. Dans 5 études (n = 4122 patients), 485 patients déclaraient une consommation actuelle de cannabis [15.3% ; - 95% CI : 0.07, 0.27]. Les consommateurs de cannabis étaient plus fréquemment sans emploi [486/837 (58.1%) vs 1296/4193 (30.9%) ; OR 2.40 [95% CI : 1.31, 4.40] ; p 0.005], tabagiques [52.8% vs 36.3% ; OR 2.91 [95% CI : 1.84, 4.60] ; p<0.001], consommateurs d'alcool [OR 3.12 ; 95% CI : 2.41, 4.04]. Ils avaient des douleurs plus intenses que les non-consommateurs [5.0 (2.4) vs 4.1 (2.6) mm ; p <0.001]. Six études montraient une diminution significative de la douleur au cours du temps et deux études une amélioration significative de la qualité de vie, du sommeil et de l'humeur. Au 19/08/2020, 87 patients ont été inclus dans l'étude menée à Clermont-Ferrand. 17 (19.5%) patients ont déclaré avoir expérimenté le cannabis au cours de leur vie, parmi lesquels 1 consomme actuellement du cannabis. Le profil du consommateur est le même que celui observé dans la méta-analyse : homme jeune, fumeur, sans emploi et consommateur d'alcool.

Conclusion La méta-analyse retrouve une surconsommation de cannabis dans la population de patients ayant un RIC. L'étude transversale menée à Clermont-Ferrand ne corrobore pas ces faits pour le moment (sous réserve d'un manque de puissance). L'utilisation thérapeutique des cannabinoïdes à visée antalgique en rhumatologie semble prometteuse mais leur efficacité nécessite d'être confirmée par d'autres études de plus grande envergure.

Mots-clés : Cannabis, cannabinoïdes, douleur, rhumatisme inflammatoire chronique