

**Comité Scientifique Temporaire****« Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis »****Compte-rendu du 15 septembre 2022**

Etaient présents

Membres avec voix délibérative : Nicolas Authier (président), Marine Auffret, Lucas Beurton-Couraud (arrivé à 11h), Cécile Chevallier, Laure Copel, Françoise Durand-Dubief, Marie-Madeleine Gilanton, Bastien Herlin, Karine Pansiot

En qualité de représentant de la Direction Générale de la Santé : Guillem Fite

ANSM : Céline Mounier, Nathalie Richard, Emilie Monzon, Emilie Nenoff, Patricia Estrella

CEIP-A de Lyon : Alexandra Boucher

Etaient excusés : Philippe Andrieux, Antoine Dupuis, Yannick Frelat,

Personnalités extérieures auditionnées :

Pr Stéphane Auvin, Patrick Baudru, Pr Sophie Dupont, Yasmine Candau, Dr Pierre Castel, Pr François Golfier, Priscilla Saracco Ollagnier

ORDRE DU JOUR

- I -** Annonce des liens d'intérêts
- II -** Adoption du compte rendu de la séance du 25 août 2022
- III -** Auditions sur l'intérêt du cannabis pour de futures indications : Endométriose
 1. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)
 2. APHM, Essai clinique sur l'effet du CBD dans la prise en charge de l'endométriose
 3. EndoFrance
 4. EndoMind
- IV -** Auditions sur l'intérêt du cannabis dans l'épilepsie de l'adulte et de l'enfant
 1. Ligue française contre l'épilepsie (LFCE) et Société française de neurologie pédiatrique (SFNP)
 2. Epilepsie-France
- V -** Tour de table retour d'expérience
- VI -** Bilan de l'expérimentation au 13 septembre : Présentation du tableau de bord des indicateurs
- VII -** Pharmacovigilance et addictovigilance : Point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP de Lyon)
- VIII -** Questions diverses

I. Annonce des liens d'intérêt

Aucun lien d'intérêt n'a été relevé au vu de l'ordre du jour parmi les membres.

Parmi les experts auditionnés, les liens d'intérêt suivant ont été relevés :
Pr Stéphane Auvin, AFPBN : Laboratoire GW Pharmaceutical

Au sens de l'article 8-2 du règlement des CST, les liens identifiés n'empêchent pas les auditions jugées utiles à l'information des membres du CST et de l'ANSM, en la qualité d'expert des intervenants qui n'assistent pas aux discussions du CST.

II. Adoption du compte-rendu de la séance du 25 aout 2022

Adoption du compte-rendu à l'unanimité par les membres du CST.

Préambule concernant les auditions des sociétés savantes et associations de patients

Le CST procède lors de ses séances à des auditions de sociétés savantes et représentants d'usagers sur l'intérêt du cannabis médical dans une indication donnée. Lorsque toutes les auditions se seront tenues, le CST rendra un avis global sur les potentielles nouvelles indications pouvant être retenues dans le cadre de la généralisation de l'usage médical du cannabis.

III. Auditions sur l'intérêt du cannabis pour de futures indications : Endométriose

1. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)

Pr François GOLFIER, président de la commission endométriose du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) présente les recommandations nationales du CNGOF et de la HAS publiées en janvier 2018 mentionnant que le cannabis n'a pas fait l'objet d'études dans le traitement des douleurs liées à l'endométriose ou aux dysménorrhées et ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché dans ces indicationsⁱ.

Dans les recommandations européennes de prise en charge publiées en 2022 par la société européenne de reproduction humaine (ESHRE), le cannabis médical n'est pas citéⁱⁱ.

En 2021ⁱⁱⁱ, l'association internationale de la douleur (IASP) donne une légitimité aux retours des patients rapportant une amélioration de leur douleur suite à l'usage de cannabis tout en précisant qu'il manque des études robustes établissant le bénéfice et les risques d'un tel usage. Ces conclusions sont partagées dans des Directives cliniques canadiennes publiées en 2022^{iv}.

Une revue systématique publiée en 2022^v rapporte que sur 6 études prospectives de cohorte et un essai randomisé chez des femmes utilisant le cannabis pour des douleurs gynécologiques, y compris l'endométriose, une amélioration significative de la douleur était observée avec une diminution moyenne de 3,35 points du score de la douleur (VAS allant de 1 à 10). Cependant, les auteurs concluent que l'interprétation des résultats est limitée en raison de l'hétérogénéité des produits à base de cannabis utilisés, des méthodes d'administration et des doses, empêchant de conclure^{vi}.

D'autres articles publiés entre 2019 et 2022 rapportent que le cannabis médical aurait un intérêt potentiel dans l'endométriose. Cependant le manque de données probantes ne permet pas de recommander cet usage^{vii, viii}.

En conclusion, sur le plan scientifique, le représentant du CNGOF indique qu'il n'y a pas de données permettant de valider l'utilisation médicale du cannabis dans l'endométriose.

2. APHM, Essai clinique sur l'effet du CBD dans la prise en charge de l'endométriose

Dr Pierre CASTEL, Gynécologue-obstétricien à l'APHM présente le mécanisme cellulaire responsable des lésions d'endométriose, réponse inflammatoire localisée^{ix}. L'appareil reproductif féminin possède de nombreux récepteurs cannabinoïdes.

Les études sur les effets des cannabinoïdes sur l'endométriose rapportent les observations suivantes :

- Une surexpression des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 a été détectée dans les cellules épithéliales des lésions d'endométriose ovarienne^x.
- Les agonistes des récepteurs CB1/CB2 entraîneraient une diminution du stress oxydatif et une réduction de la taille des lésions^{xi}, et auraient des effets apoptotique et antiprolifératif sur les lésions d'endométriose^{xii}.
- Chez l'animal, l'administration d'agonistes CB1 diminue les marqueurs biophysiques de la douleur^{xiii}, de l'hypersensibilité mécanique, et des altérations cognitives ; l'administration du THC diminue la taille des lésions^{xiv, xv}.
- Il existe de multiples voies d'activation des récepteurs cannabinoïdes pouvant expliquer l'activité anti-inflammatoire du CBD^{xvi}.
- Les cannabinoïdes diminueraient les niveaux des interleukines pro-inflammatoires et augmenteraient celles des anti-inflammatoires^{xvii}.
- Le CBD potentialiserait le THC par inhibition des enzymes d'hydroxylation^{xviii}.
- L'ensemble des substances composant le cannabis jouerait un rôle anti inflammatoire et antinociceptif^{xix}.

En conclusion, les données pharmacologiques et précliniques vont dans le sens d'un intérêt du cannabis médical dans l'endométriose de par ses propriétés antalgiques dont certaines ciblent différents mécanismes physiopathologiques impliqués. Le cannabis médical aurait un intérêt supérieur aux cannabinoïdes ou autres composés du cannabis isolés en raison d'une potentielle synergie des composés.

3. EndoFrance et EndoMind

Mme Priscilla SARACCO, patiente experte d'EndoMind, présente une synthèse de témoignages des patientes.

Chez les patientes atteintes d'endométriose, 70 % présentent des douleurs handicapantes et 80 % une limitation des tâches quotidiennes avec des conséquences privées, sociales et professionnelles importantes.

La majorité des patientes développent des comorbidités (douleurs neuropathiques, douleurs pelviennes chroniques, fibromyalgie, etc.) qui nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire.

Certaines patientes utilisent du CBD ou du cannabis afin de réduire leurs douleurs dans une démarche individuelle et sans encadrement. Cela les expose à des risques d'effets indésirables et/ou d'absence d'effet si la dose n'est pas adaptée. A noter que les risques potentiels de somnolence, de difficulté au travail voire d'addiction que représente l'usage du cannabis sont les mêmes que ceux que les patientes rencontrent avec d'autres médicaments comme la codéine ou le tramadol. De plus, l'utilisation illicite de cannabis les expose à des risques judiciaires.

Chez ces patientes, de nombreux retours positifs sur cet usage sont rapportés sur la douleur, la qualité du sommeil, et la qualité de vie, et par conséquent le stress induit par le manque de sommeil et la douleur. Bien qu'il n'existe pas d'études cliniques solides pour valider cet usage, il y a urgence à trouver une solution pour ces patientes chez qui l'usage du cannabis est efficace. La notion de coût du traitement est également importante, le CBD en vente libre étant très onéreux pour les patientes.

Mme Yasmine CANDAU, présidente d'EndoFrance, informe le CST qu'en 2020, EndoFrance a publié les résultats d'une enquête sur le parcours de femmes souffrant d'endométriose^{xx} rappelant les comorbidités et les impacts sur leur qualité de vie.

La prise en charge est pluridisciplinaire et complexe. Les femmes sont en recherche d'une solution rapide pour soulager leurs douleurs avec moins d'effets indésirables que la morphine ou les antiépileptiques.

Les femmes ont commencé à questionner EndoFrance sur le CBD en 2018.

EndoFrance a réalisé une étude en interrogeant 3600 femmes en France, en Italie et en Espagne. 12 % ont répondu soulager leurs douleurs avec du cannabis sous différentes formes dont 14 % avec du THC.

EndoFrance s'est rapprochée d'une algologue qui encadre l'usage de CBD sans THC en cas d'échec de traitement classique sur la douleur d'endométriose. Un retour positif a été observé avec peu d'effets indésirables (replay de la table ronde en ligne^{xxi}).

Les patients prennent une huile sublinguale pendant 24 à 48h quand la crise arrive, sans ressentir le besoin d'en reprendre par la suite.

Discussion en CST :

Il n'existe pas d'étude clinique robuste ni de grande cohorte permettant d'affirmer l'efficacité du cannabis médical dans l'endométriose. Cependant, les données pharmacologiques et pré-cliniques apportent un rationnel à cette utilisation. De plus, les témoignages des patientes montrent un intérêt du cannabis médical dans la prise en charge globale de l'endométriose et le besoin d'une alternative thérapeutique aux traitements classiques qui exposent à des effets indésirables importants. Une étude évaluant la qualité de vie des patientes serait intéressante pour comparer de manière randomisée les traitements classiques (opioïdes dont tramadol) *versus* les traitements classiques associés au cannabis. En effet, l'amélioration de la qualité de vie est nécessaire à prendre en compte, particulièrement dans cette pathologie complexe et multifactorielle pour laquelle il semble difficile de conduire des essais cliniques.

A noter que les patientes présentant des douleurs neuropathiques liées à l'endométriose pourraient être incluses dans l'expérimentation.

IV. Auditions sur l'intérêt du cannabis dans l'épilepsie de l'adulte et de l'enfant

1. Ligue française contre l'épilepsie (LFCE) et Société française de neurologie pédiatrique (SFNP)

Pr Sophie DUPONT pour la LFCE (ligue française contre l'épilepsie) présentent une revue de la littérature depuis 2018.

Une étude australienne randomisée, multicentrique, contre placebo a évalué l'efficacité d'une application transdermique de gel de CBD (195 et 390 mg) dans l'épilepsie focale résistante chez 188 adultes présentant au moins 3 crises par mois et pas plus de 20 jours consécutifs sans crises. Les résultats montrent que le CBD a été bien toléré mais l'efficacité n'a pas été démontrée^{xxii}.

Les autres publications sur le CBD sont des études en vie réelle : 3 études rétrospectives, 10 prospectives. Dans toutes ces études, les données de sécurité sont les mêmes que celles décrites pour Epidyolex.^{xxiii}


Ces études sont en grande majorité conduites chez des patients mineurs présentant des épilepsies réfractaires, souvent d'étiologie et syndrome non précisés. Le cannabis utilisé est essentiellement du CBD. Les résultats sont positifs avec une amélioration de la fréquence des crises, des taux de répondeurs cliniquement significatifs ainsi que de patients libres de crises. Il est difficile de savoir si le CBD serait plus efficace sur un type de crise par rapport à un autre.

A noter que dans une étude à long terme, une tolérance au traitement a été observée chez 25 % des patients après en moyenne 7 mois de traitement (Uliel-Siboni, 2021). Ce phénomène n'a pas été observé par ailleurs et reste à surveiller.

Deux études portent sur le THC :

- une étude^{xxiv} sur l'ajout de THC chez 5 patients après échec du CBD à haute dose. Une réponse positive a été observée chez les 5 patients.
- Une méta-analyse^{xxv} de 11 études et 670 patients a montré qu'il n'y avait pas de différence sur l'amélioration à 50 % de la fréquence des crises entre du CBD pur et du CBD extrait du cannabis avec un peu de THC mais que les effets indésirables étaient plus fréquents avec le CBD pur.

D'autres cannabinoïdes ont fait l'objet d'étude chez l'Animal mais pas chez l'Homme^{xxvi}.



En résumé, l'efficacité du CBD dans les encéphalopathies épileptiques est confirmée. Il y a peu de recul dans les épilepsies focales pharmacorésistantes, et sur les types de crises et la population adulte est sous-représentée dans les études. A priori, le CBD est efficace qu'il soit pur ou avec un faible ratio de THC ; alors que l'effet de taux plus élevés de THC n'est pas connu en termes d'efficacité et de sécurité notamment psycho-comportementale et neuro-développementale, ainsi que des autres cannabinoïdes. Un potentiel phénomène de tolérance est à surveiller.

Pr Stéphane AUVIN, président d'honneur de la SFNP (société française de neurologie pédiatrique) présente un retour sur l'expérimentation. Le nombre d'inclusions a pu être limité en raison du temps de consultation important, nécessaire pour les prescriptions tous les 28 jours et le renseignement du registre. Le retour est positif de la part des patients en termes d'amélioration de leur épilepsie. Les conditions de prescription et de suivi de l'expérimentation ne sont pas un frein à la demande des patients.

L'avis commun de la LFCE et de la SFNP est le suivant :

Les patients épileptiques pharmaco-résistants, enfants comme adultes, ont des besoins non couverts par les thérapeutiques disponibles à ce jour et le CBD pourrait avoir une place dans cette prise en charge.

Les données d'efficacité disponibles ont établi un effet significatif du CBD sans THC sur la fréquence des crises avec un niveau de preuve suffisant pour le syndrome de Lennox-Gastaut, le syndrome de Dravet et la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Il n'existe pas de donnée de qualité méthodologique équivalente dans les autres formes d'épilepsie.

Dans la mesure où dans l'épilepsie, il est prescrit du CBD et non du THC, la prescription sur ordonnance sécurisée tous les 28 jours n'est pas adaptée.

La prescription du CBD dans les épilepsies pharmaco-résistantes doit être réalisée par des médecins spécialisés pouvant évaluer toutes les options possibles.

2. Epilepsie-France

M. Patrick BAUDRU, représentant d'Epilepsie-France, fait un retour d'expérience des patients inclus dans l'expérimentation. Les patients ont exprimé une grande satisfaction que cette expérimentation ait lieu.

L'indication et les critères d'inclusion permettent de pouvoir inclure différentes formes d'épilepsie pharmacorésistantes. Certains patients témoignent d'une amélioration dans l'expérimentation après échec de l'Epidyolex. Le cadre de l'expérimentation avec prescription mensuelle et renseignement du registre ont limité les inclusions. Si l'usage médical du cannabis devait être généralisé, la prescription initiale devrait rester en centre de soins, avec possiblement un renouvellement en ville et le coût du traitement ne devrait pas être un frein.

Discussion en CST :

Le besoin et l'intérêt du cannabis médical dans l'épilepsie réfractaire de l'enfant et de l'adulte sont confirmés. Les conditions de prescription du cannabis médical de l'expérimentation sont actuellement trop lourdes, en comparaison des autres médicaments disponibles (Epidyolex). Selon les professionnels de santé, le renseignement du registre de suivi de l'expérimentation est également trop chronophage. Cependant, la prescription du cannabis médical doit être encadrée afin de bien identifier les patients à qui il peut être prescrit ainsi que toutes les autres options possibles dans une prise en charge globale de l'épilepsie. Concernant la galénique des médicaments utilisés, la forme huile en solution n'est pas problématique, mais une forme comprimé serait plus adaptée.

V. Tour de table de retours d'expérience

Voir Questions diverses.

VI. Bilan de l'expérimentation au 13 septembre : présentation du tableau de bord des indicateurs

Au 13/09/22, depuis le début de l'expérimentation, 1980 patients inclus (80 nouveaux patients depuis le mois précédent).

Parmi les 1323 patients actuellement dans l'expérimentation, la répartition en fonction de l'indication est la suivante :

- 696 patients pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 206 patients pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 175 patients dans les épilepsies pharmacorésistantes ;
- 101 patients en situation palliative ;
- 91 patients en oncologie ;
- 54 patients sont inclus pour spasticité douloureuse dans les autres pathologies du SNC.

628 patients ont quitté l'expérimentation depuis son début, dont 205 pour effets indésirables/décès et 234 pour inefficacité du traitement.

Concernant les tendances de formation des professionnels de santé, 1563 professionnels de santé sont formés dont 470 médecins de structure de référence, 373 pharmaciens de PUI, 540 pharmaciens d'officine, 69 référents CEIP-A/CRPV et 111 médecins relais de ville.

L'analyse comparative des tendances de prescription des médicaments de l'expérimentation montre les prescriptions des huiles au ratio CBD dominant sont en baisse, celles des huiles THC dominant augmentent ; celles des huiles au ratio CBD/THC équilibré sont en hausse ou en baisse selon le dosage. Les prescriptions de la forme « fleurs séchées » ont tendance à diminuer à présent pour le ratio CBD dominant et équilibré. Le ratio THC dominant est stable. Les taux restent faibles pour les prescriptions de « fleurs séchées ».

VII. Pharmacovigilance (PV) et addictovigilance : point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP-A de Lyon)

Au 06/09/22, depuis le début de l'expérimentation, 649 signalements de PV ont été notifiés dans la BNPV (67 nouveaux signalements depuis le point précédent), rapportant un total de 1576 effets indésirables (+193), avec plusieurs effets indésirables possibles par signalement.

La répartition des 649 signalements est présentée selon l'indication :

- 365 (56,3 %) dans les douleurs neuropathiques réfractaires
- 126 (19,4 %) dans la spasticité douloureuse de la SEP ;
- 91 (14 %) dans les épilepsies sévères et pharmaco-résistantes ;
- 28 (4,3 %) dans les symptômes rebelles en oncologie ;
- 22 (3,4 %) dans les situations palliatives ;
- 9 (1,4 %) dans la spasticité douloureuse hors SEP ;
- 5 « indication inconnue » ;
- 2 « hors expérimentation ».

La répartition des 649 signalements selon le ratio THC/CBD est la suivante :

- 33 % CBD seul ;
- 29 % CBD dominant (<1% de THC) ;
- 31 % CBD/THC équilibré ;
- 2 % THC dominant ;
- 2 % THC seul ;
- 3 % inconnu.

Les 649 signalements de PV concernent 557 patients ayant un âge moyen de 53 ans et plus de femmes que d'hommes (sexe ratio de 0,74).

La dose médiane de CBD est de 40 mg/j (IQR : 15-80), la dose médiane de THC de 2 mg/j (IQR : 0-15).

La répartition des 1383 effets indésirables par « système organe classe » (SOC) est la suivante :

- le système nerveux central : 613 cas ;
- le système gastro-intestinal : 254 cas ;
- les affections psychiatriques : 186 cas ;
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration : 175 cas ;
- les affections de l'oreille et du labyrinthe : 98 cas ;
- les troubles du métabolisme et de la nutrition : 70 cas ;
- les affections oculaires : 47 cas ;
- les affections cardiaques : 32 cas ;
- les investigations : 15 cas ;
- les affections vasculaires : 15 cas ;
- les affections de la peau et du tissu sous-cutané : 15 cas ;
- les infections et infestations : 11 cas ;
- les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : 11 cas ;
- les affections hépatobiliaires : 9 cas ;
- autres : 23 cas.

Parmi ces cas, 6 nouveaux cas graves, au sens de la pharmacovigilance, ont été notifiés depuis le dernier CST, soit un total de 43 cas graves depuis le début de l'expérimentation :

- un cas de gastroparésie dans un contexte de co-administration de morphine et cannabis ayant entraîné l'arrêt des 2 traitements ;
- un cas de trouble de la mémoire, somnolence, sécheresse buccale, dépression, hallucinations, modifications des schémas de la pensée, troubles digestifs (vomissements), fatigue, baisse appétit, anorexie 4 mois après ajout de THC ;
- un cas de vertiges, troubles de la mémoire, de l'attention, anxiété, agressivité, irritabilité agitation, fatigue, sensation de malaise ayant entraîné l'arrêt du traitement (CBD seul) ;
- un cas de vertige, troubles de l'attention, sécheresse buccale, fatigue ayant entraîné l'arrêt du traitement (CBD seul) ;
- un cas de troubles de l'attention, somnolence, amnésie ayant entraîné l'arrêt du traitement (CBD dominant) ;
- un cas de fatigue, céphalée, dépression, 5 mois après le début du traitement (CBD 60/ THC 30) ayant entraîné son arrêt.

Sur cette période, aucun nouveau signalement d'addictovigilance n'a été rapporté (total de 7 depuis le début de l'expérimentation).

En conclusion, le cannabis médical présente un profil de sécurité attendu au regard de ses propriétés pharmacologiques. Le profil de sécurité est dominé par des EI neurologiques, digestifs et psychiatriques. La part de cas graves reste faible avec 43 cas sur 689, soit 6,6 % des signalements.

VIII. Questions diverses

Les membres s'interrogent sur la suite de l'expérimentation qui doit prendre fin le 26 mars 2023.

Le représentant de la DGS informe les membres que les 3 rapports d'évaluation de l'expérimentation (rapport sur la faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis médical, rapport sur les résultats de l'enquête de pharmacovigilance et d'addictovigilance et rapport sur l'enquête réalisée auprès des patients) ont été envoyés par l'ANSM à la DGS. La DGS prépare une synthèse de ces rapports qu'elle adressera au Parlement au plus tard le 26 septembre. A cette synthèse seront annexés les 3 rapports dans leur intégralité. Ces documents seront également adressés aux membres du CST.

Le représentant de la DGS précise que le sujet de l'utilisation de médicaments à base de cannabis à usage médical dépasse le périmètre unique de la santé et nécessite une approche plus globale avec les autres ministères (agriculture, intérieur, ...), notamment en lien avec les enjeux sociétaux, budgétaires et réglementaires.

L'ANSM informe les membres que le compte-rendu de la dernière séance du CST sur la culture du cannabis médical en France va être mis en ligne ce jour accompagné d'un point d'information¹.

ⁱ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose

ⁱⁱ https://www.endofrance.org/wp-content/uploads/2022/04/ESHRE-ENDOMETRIOSIS-GUIDELINE_Patient-version_FINAL.pdf

ⁱⁱⁱ OB Poli-Neto, JE Hallak, JC Rosa-e-Silva, JA de Souza Crippa. Rev Bras Ginecol Obstet 2022;44(5):449–451

^{iv} M Robert et al. J Obstet Gynaecol Can . 2022 Apr;44(4):420-435.e4

^v AL Liang et al. Obstet Gynecol 2022 Feb 1;139(2):287-296

^{vi} Liang, Medical cannabis for gynecologic pain conditions: a systemic review. Obstet Gynecol. 2022

^{vii} Michael Eisenstein. The reality behind cannabidiol's medical hype. Nature. 2019;572(7771):S2–S4

^{viii} GF Meresman et al. Human Reproduction Update, Vol.27, No.2, pp. 367–392, 2021

^{ix} Zondervan et al. NEJM, 2020

^x Detection of Cannabinoid Receptor Expression by Endometriotic Lesions in Women with Endometriosis as an Alternative to Opioid-Based Pain Medication. Allam S, J Immunol Res, 2022

^{xi} Leconte, AJP 2010

^{xii} Bilgic, Acta Histochem, 2017

^{xiii} Dmitrieva, Pain, 2010

^{xiv} Escudero-Lara, eLife, 2020

^{xv} Abbas, Eur J Pharm, 2013

^{xvii} Mlost, Int J Mol Sci, 2020 / Tham, Br J Pharm, 2018 / Sunda et Arowolo, FASEB, 2020

^{xviii} Henshaw, Cannabis Cannabinoid Res, 2021

^{xviii} Huestis, Curr Neuropharmacol, 2019

^{xix} Bina et al. Pham Res, 2019 / Liktor-Busa, Pharmacol Rev, 2021

^{xx} <https://www.endofrance.org/wp-content/uploads/2020/06/resultat-enquete.pdf>

^{xxi} <https://www.youtube.com/watch?v=qDywifFT5xs> Endométriose et douleurs : quelle place pour le CBD

^{xxii} O'Brien. Adjunctive transdermal CBD for adults with focal epilepsy. A randomised clinical trial. JAMA Netw Open. 2022

^{xxiii} Marchese. An open retrospective study of a standardized CBD based-oil in treatment resistant epilepsy. Cannabis et Cannabinoid research 2022

^{xxiv} Nowicki. Potential benefit of add-on THC in pediatric drug resistant epilepsy: a case series. Canadian journal of neurological sciences. 2021

^{xxv} Pamplona. Potential clinical benefits of CBD-rich cannabis extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: observational data meta-analysis. Front Neurol. 2018

^{xxvi} Stone. A systemic review of minor phytocannabinoids with promising neuroprotective potential. Br J Pharmacol. 2020

¹ <https://ansm.sante.fr/actualites/culture-en-france-du-cannabis-medical-fin-des-travaux-du-comite-scientifique-temporaire>