

# Cannabis Médical



Nicolas AUTHIER

*05/06/2025*



## *Liens d'intérêts*

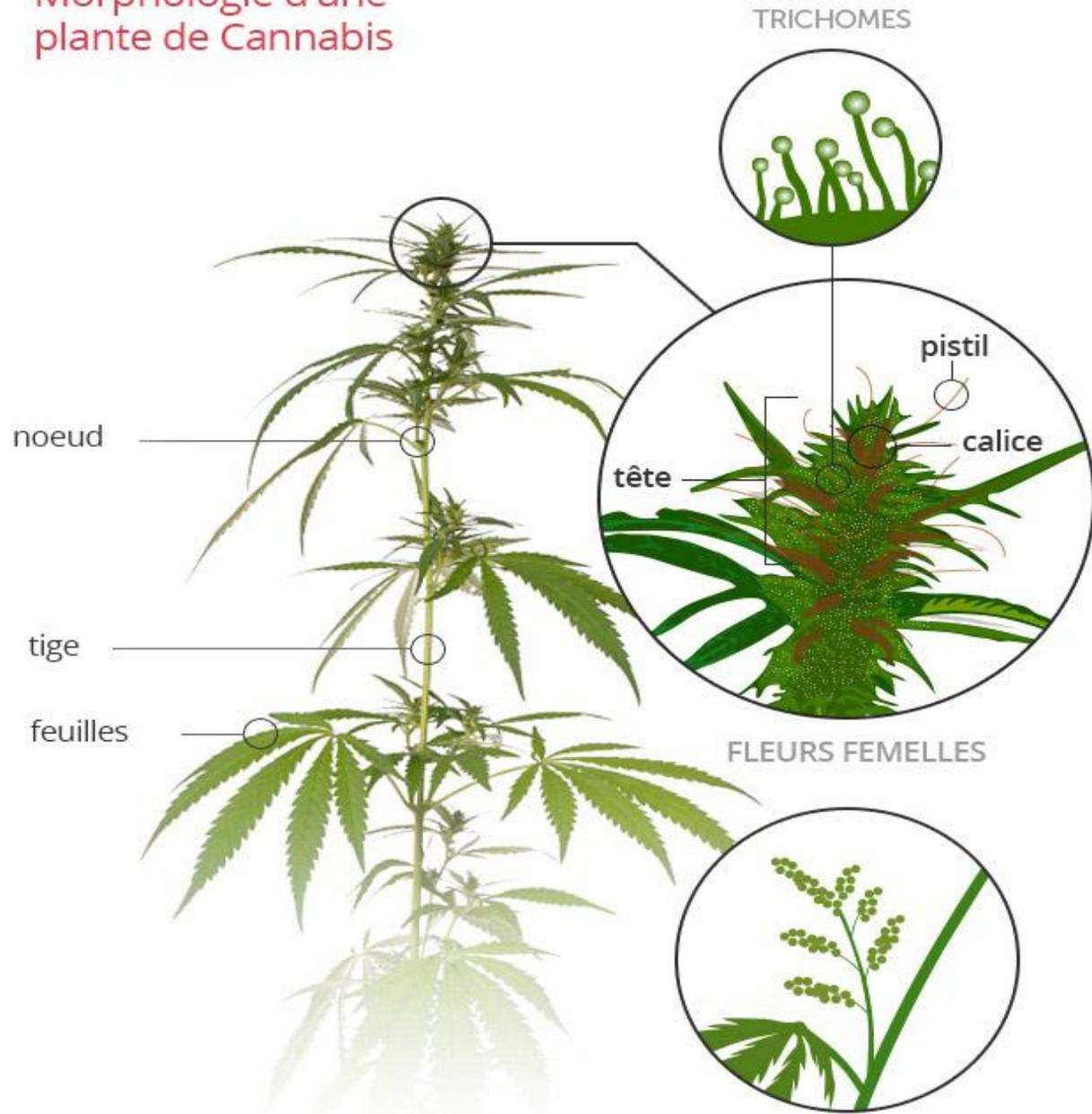
en tant qu'administrateur de la SFETD :

→ Pfizer, Lab. Chaix et du Marais, Kyowa Kirin, Sublimed, Grunenthal, AixPer'f, Esteve Pharmaceuticals, Opella Healthcare France, Schwa Medico, Medtronic, ABBVIE, TEVA Santé, Urgo Healthcare, GL Pharma France,

en tant qu'administrateur de la Fondation Analgesia :

→ Ethypharm, Camurus, Viatrix, Dômes Pharma, Bouchara Recordati, Takeda, UPSA, Fareva, Thea

# Morphologie d'une plante de Cannabis



# Introduction

- Culture ~ 10 000 ans avant notre ère en Asie de l'Est
- **1<sup>er</sup> usage médical décrit : III<sup>ème</sup> siècle av. JC en Chine**
- **VI<sup>ème</sup> siècle (Chine) : recommandé pour traiter les « douleurs insupportables », les rhumatismes, le paludisme, les règles douloureuses ...**
- Ecrits médicaux Egyptiens (1500 av. JC), Indiens (1200 av JC), Grecs (I et II<sup>ème</sup> siècles), Romains ...
- Galien exprime ses craintes sur ses effets indésirables sur le cerveau
- **Le cannabis entre en 1866 dans la pharmacopée française, jusqu'en 1953.**

# Introduction

## *Au niveau international*

Depuis le 3 décembre 2020, la Commission des stupéfiants des Nations Unies (CND) sur recommandations de OMS ont retiré le cannabis du tableau IV de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961

➔ ouvre la voie à la reconnaissance du potentiel médicinal et thérapeutique du cannabis.

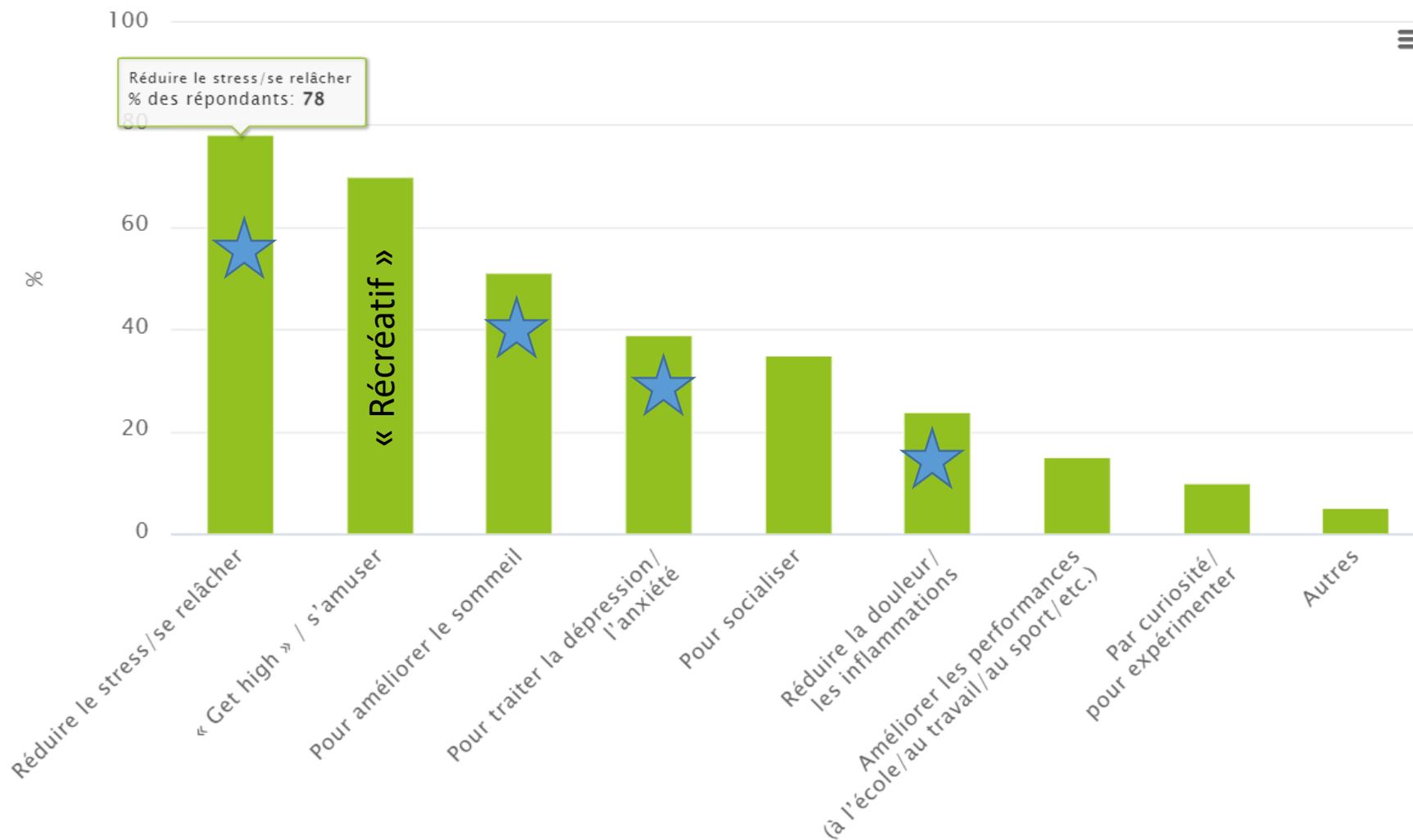
# Introduction

**Utilisation du cannabis ou des composés du cannabis à des fins médicales** est possible dans plusieurs cas :

- Les essais cliniques
- Les médicaments avec AMM (depuis 2013)
- Autorisation d'accès compassionnel (AAC)
- Expérimentation de l'usage médical du cannabis (depuis 2020)
- Statut ad hoc (hors AMM) en 2024 ?

# Introduction

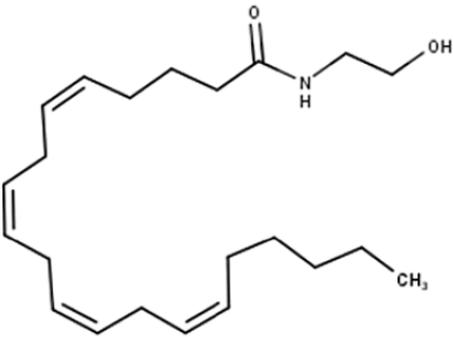
Figure 2a. Motivation à consommer de l'herbe de cannabis au cours des 12 derniers mois (n = 33 718)



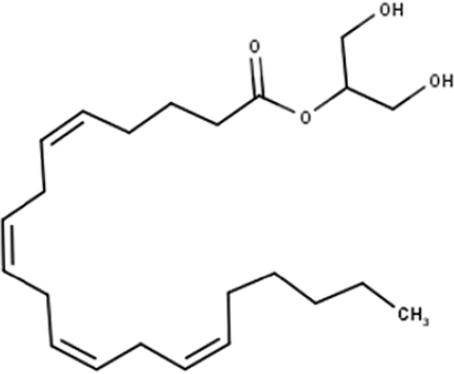
- 48469 répondants
- 21 pays européens
- 83% avec au moins 1 usage de cannabis dans les 12 derniers mois



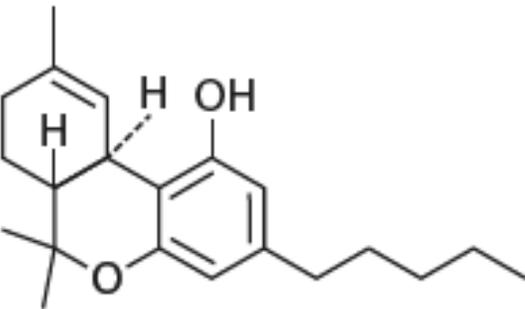
# Phyto et endocannabinoïdes



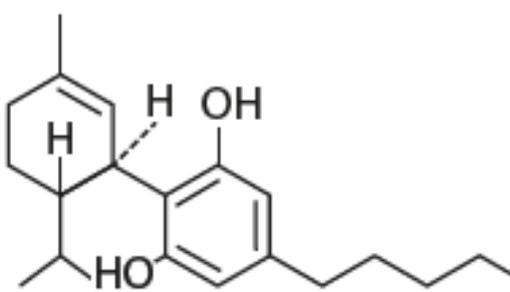
Anandamide (arachidonylethanolamine, AEA)



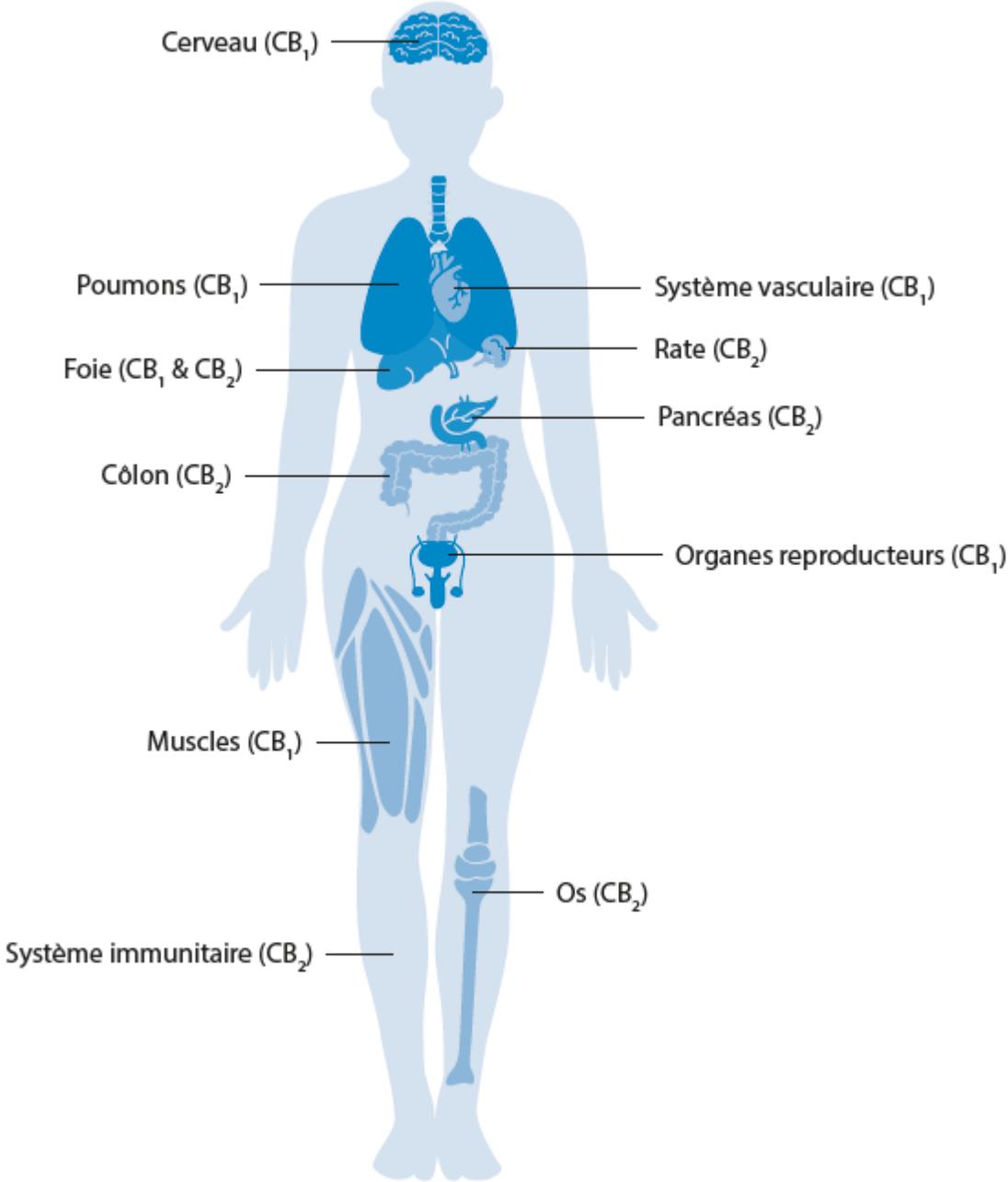
2-Arachidonoylglycerol (2-AG)



$\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol



cannabidiol



# Cannabis médical : de quoi parle-t-on ?

## « *Médicaments à base de cannabis* »

- Famille de médicaments à base de phytocannabinoïdes
  - THC = delta-9-tétrahydrocannabinol
  - CBD = cannabidiol
- Standards pharmaceutiques
- Prescrits par des médecins
- Dispensés par des pharmaciens

# Cannabis médical : de quoi parle-t-on ?

Existe déjà trois médicaments autorisés :

AMM : Epidyolex (CBD)  
Sativex (CBD:THC)



AAC : Dronabinol MARINOL



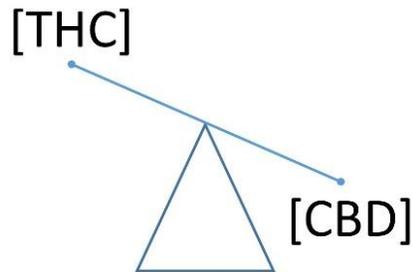
# Cannabis médical : de quoi parle-t-on ?

- **Cannabidiol (CBD) « dominant » :**
- **CBD/THC « équilibré » :**
- **Tétra Hydro Cannabinol (THC) « dominant » :**

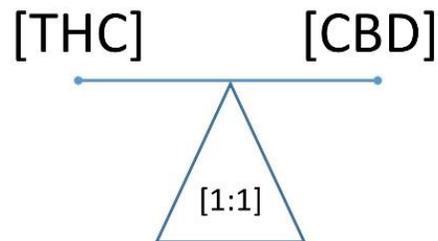
CBD >>>> THC

CBD = THC

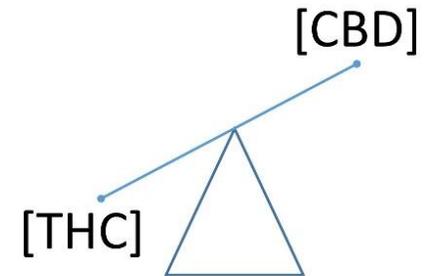
THC >>>> CBD



Produit « THC Dominant » de cannabis à usage médical



Produit « équilibré » de cannabis à usage médical



Produit « CBD Dominant » de cannabis à usage médical

# Cannabis médical : de quoi parle-t-on ?

- Huiles (voie orale)



# Cannabis médical : pour quels patients ?

## 5 situations cliniques retenues en France (ANSM)

- **Douleurs neuropathiques** réfractaires aux thérapies accessibles
- Certaines formes **d'épilepsie sévères** et pharmaco-résistantes
- Certains **symptômes rebelles en oncologie** liés au cancer ou à ses traitements
- **Situations palliatives**
- **Spasticité douloureuse** de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central

# Données de l'expérimentation française

→ *Douleur Neuropathique*

1338 patients

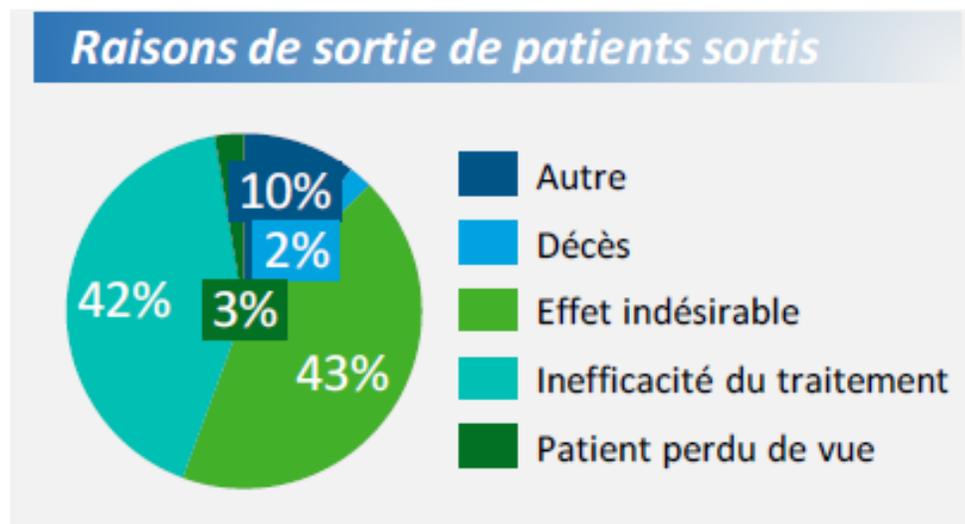
Age moyen = 59 ans

55% femmes / 45% hommes

421 sont sortis (32%)

98% des patients inclus ⇔ DN4 ≥ 7.

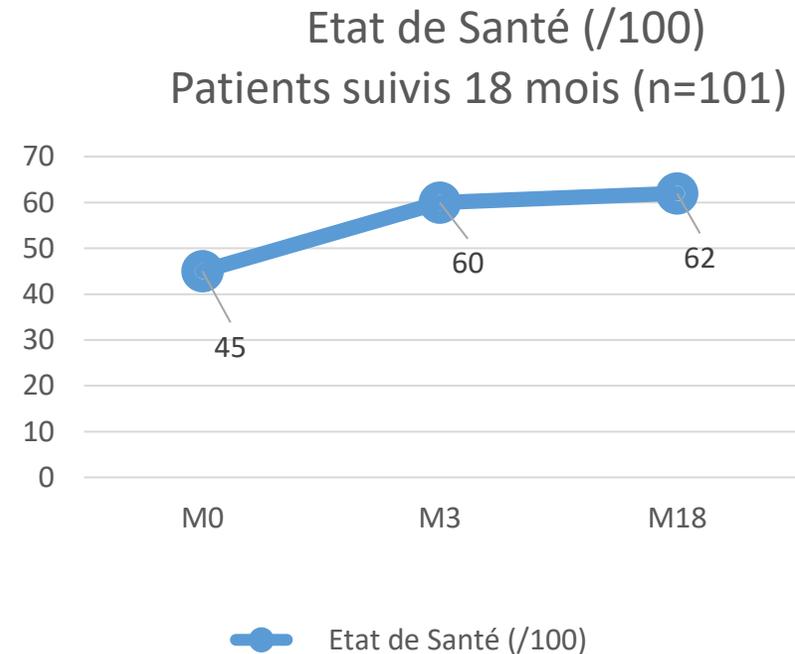
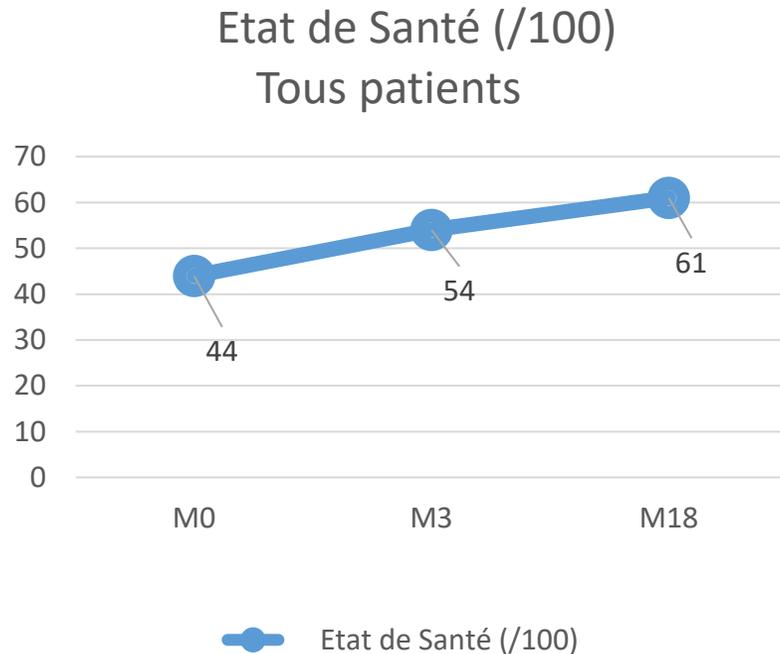
**66% ont reçu un traitement avec du THC**, seul ou associé au CBD



# Données de l'expérimentation française

## → Douleur Neuropathique

Sur une échelle de 0 à 100, comment le patient juge-t-il son état de santé aujourd'hui ?  
(échelle EQ-5D)

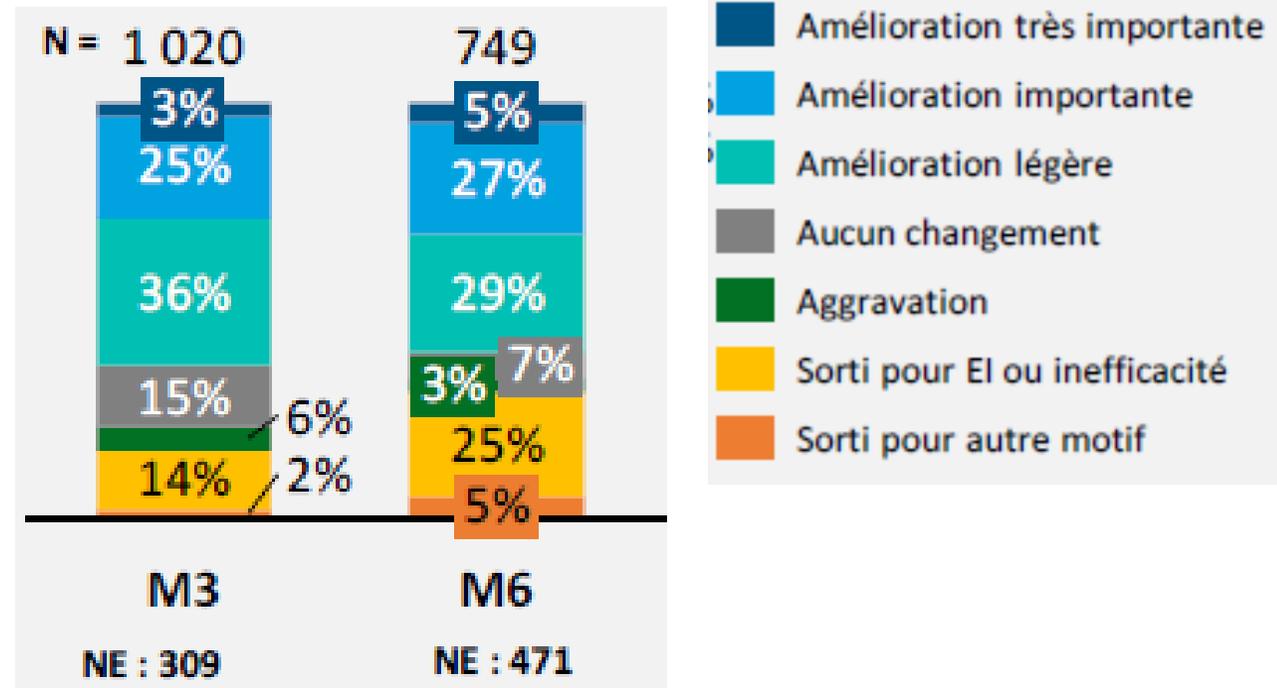


# Données de l'expérimentation française

→ Douleur Neuropathique

Amélioration importante à très importante ressentie par le patient (PGIC) :

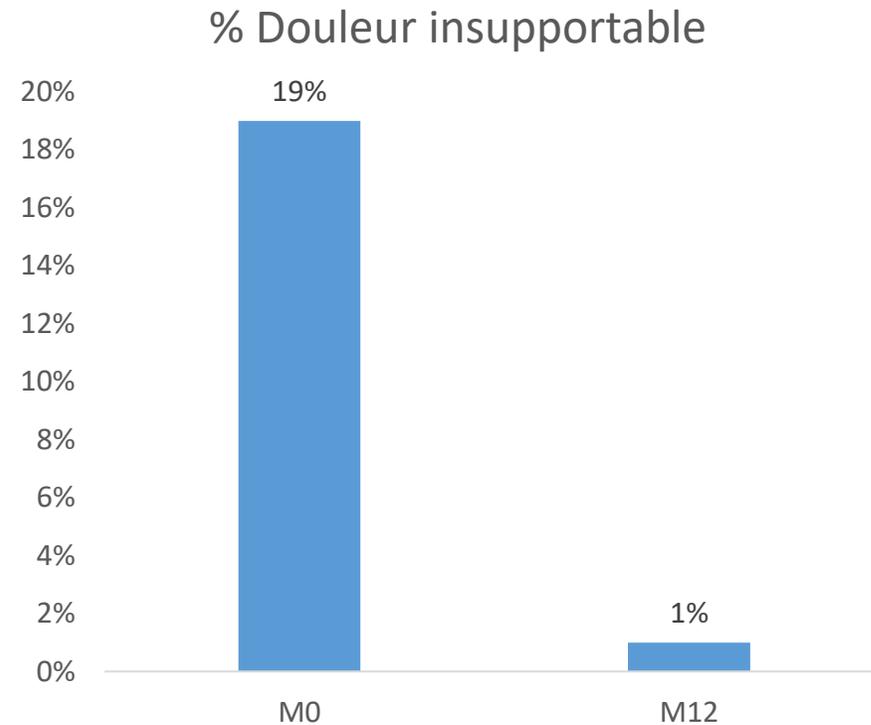
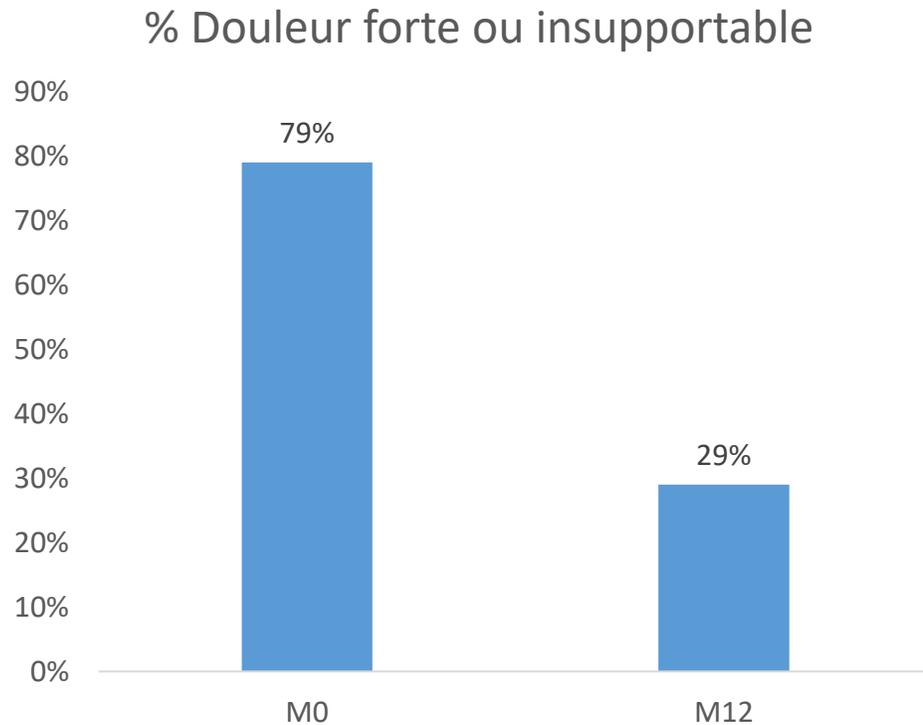
- À 3 mois, 28% des patients
- À 6 mois, 32% des patients



# Données de l'expérimentation française

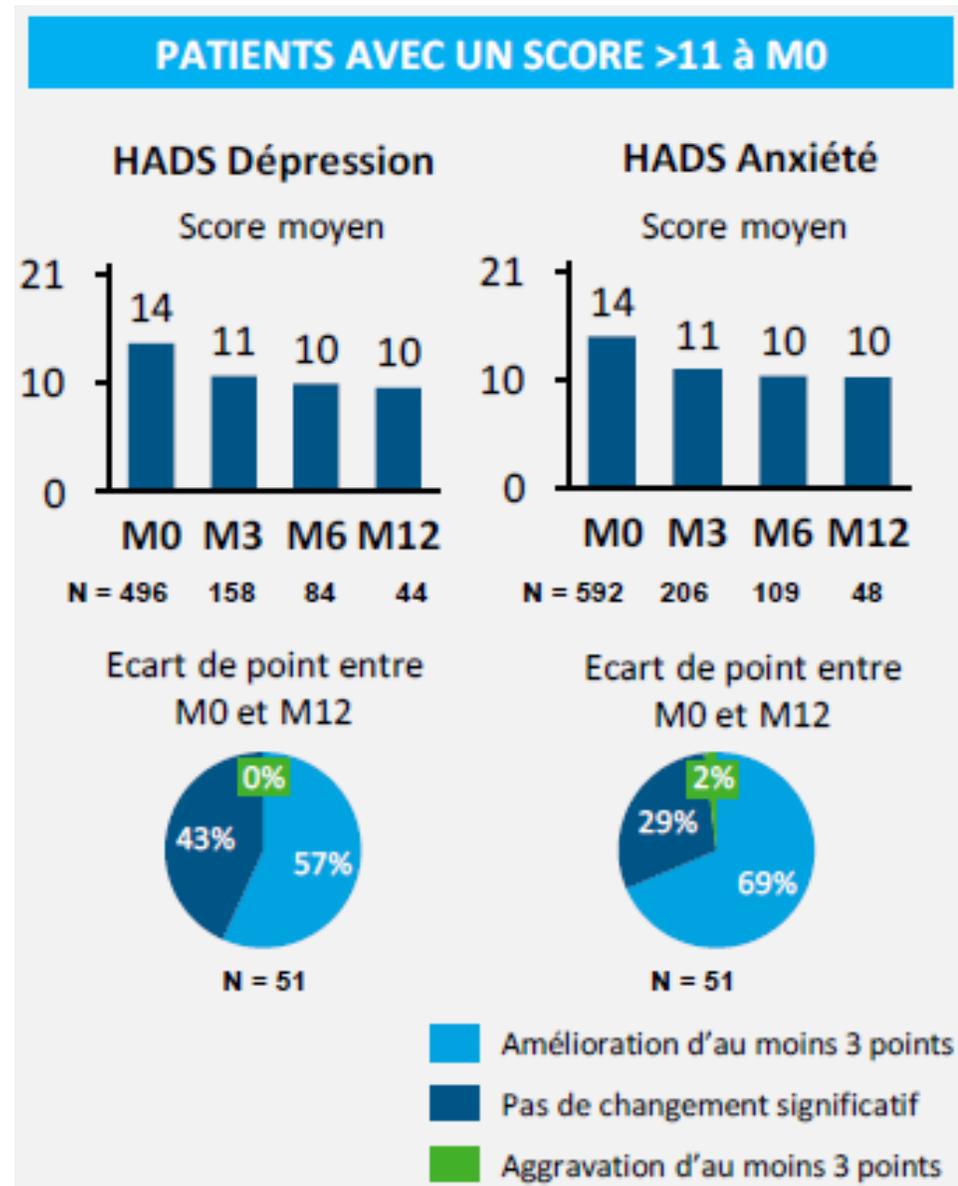
→ *Douleur Neuropathique*

Catégorie de douleur (sur 12 mois) :



# Données de l'expérimentation française

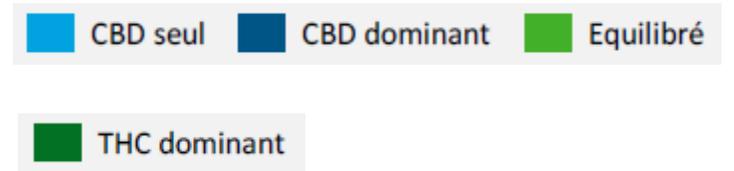
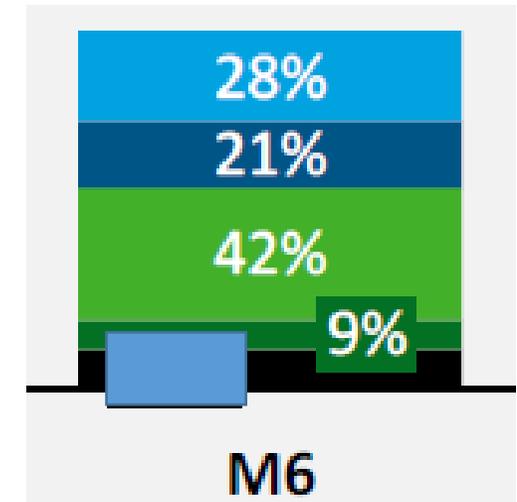
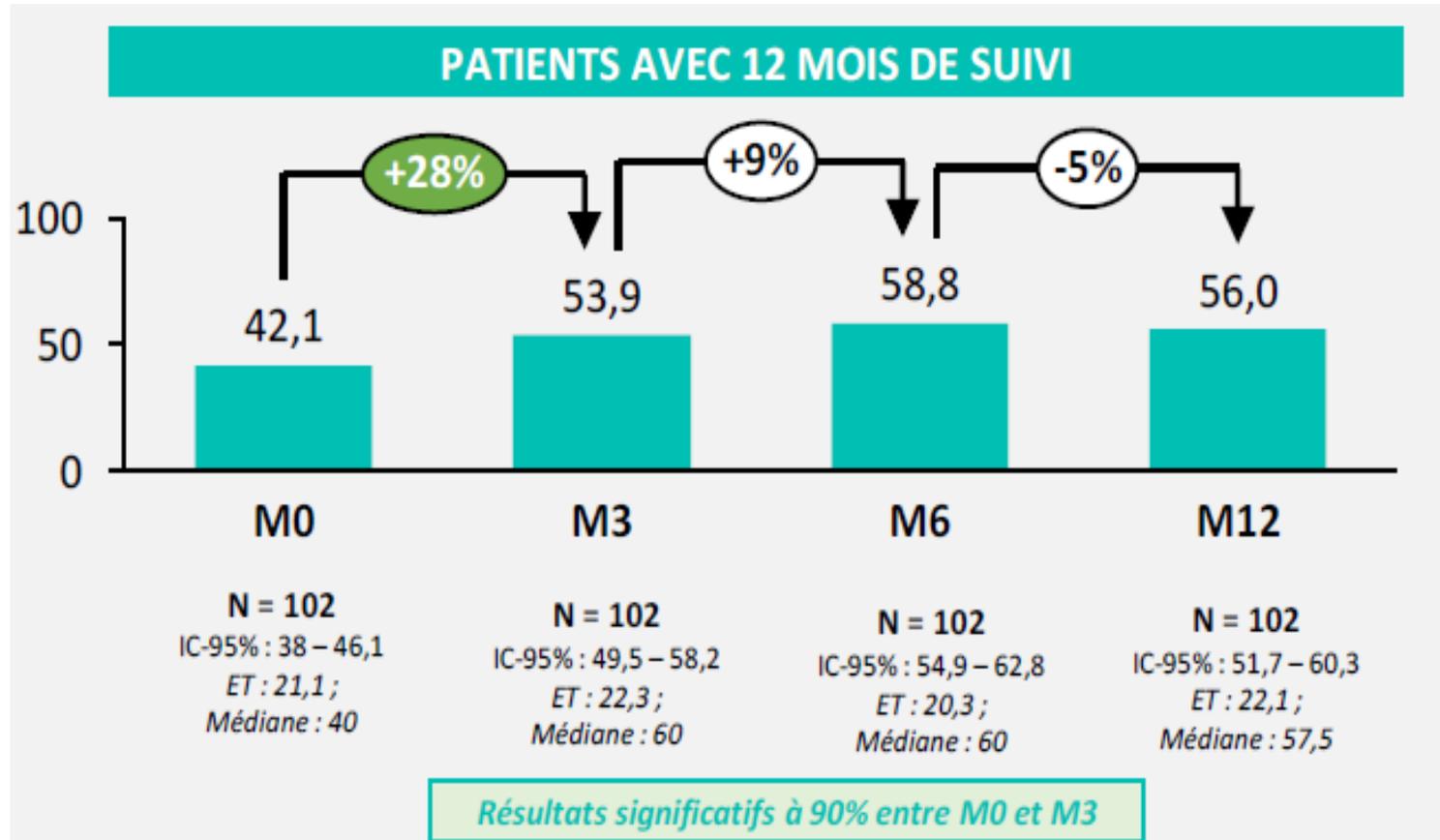
→ Douleur Neuropathique



# Spasticité douloureuse dans la SEP

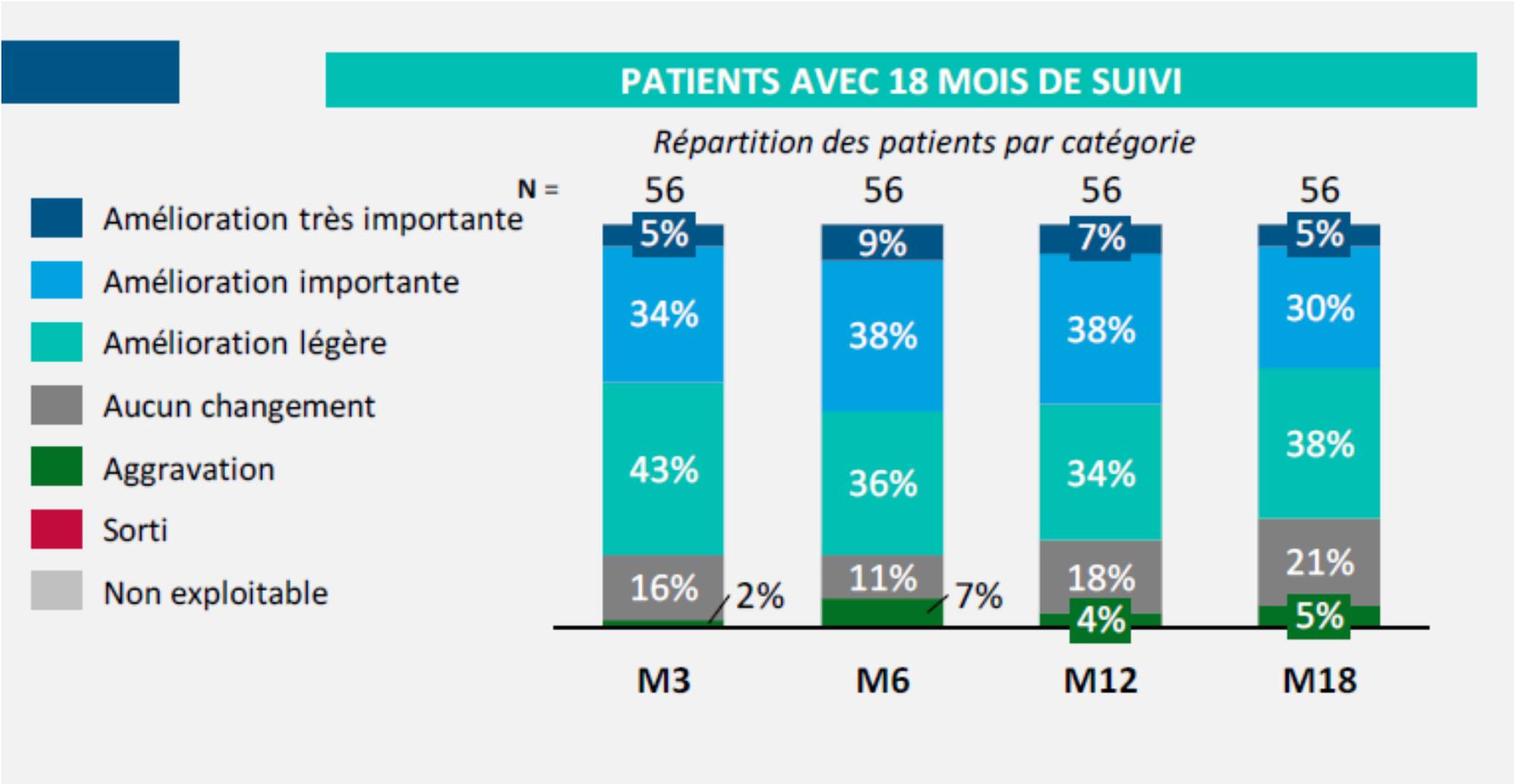
Résultats de l'expérimentation française

N= 309 patients inclus



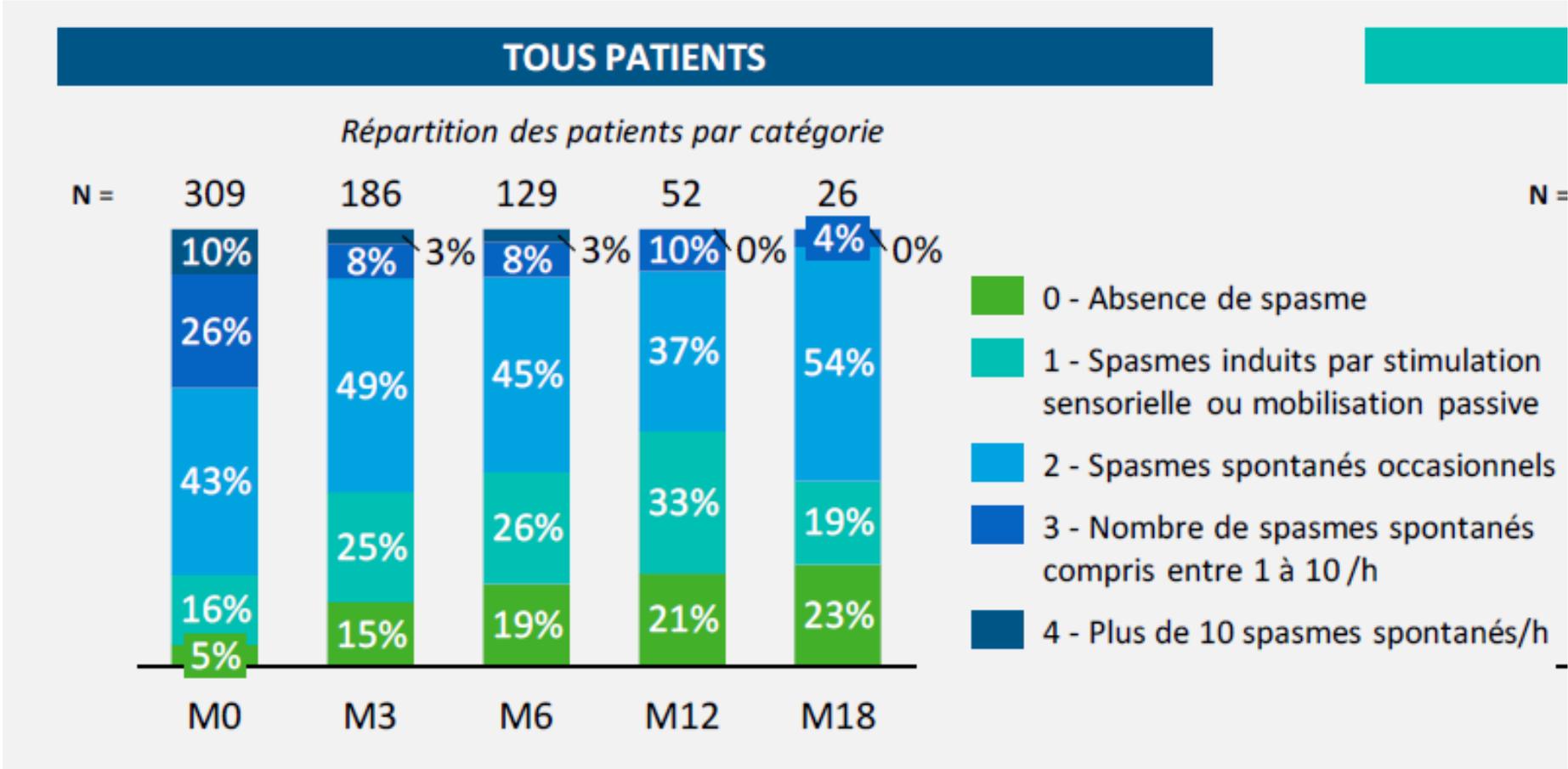
# Spasticité douloureuse dans la SEP

Résultats de l'expérimentation française



# Spasticité douloureuse dans la SEP

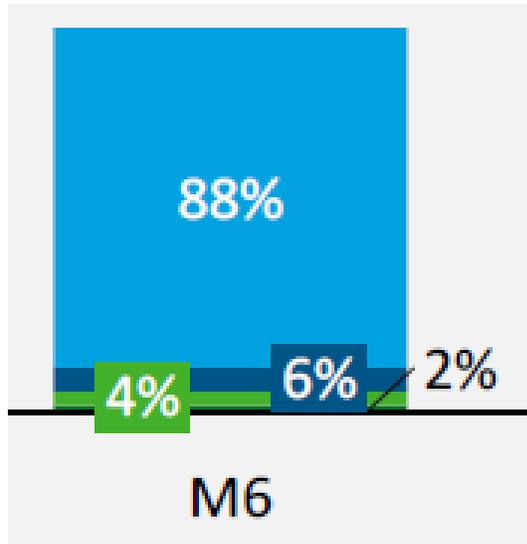
Résultats de l'expérimentation française



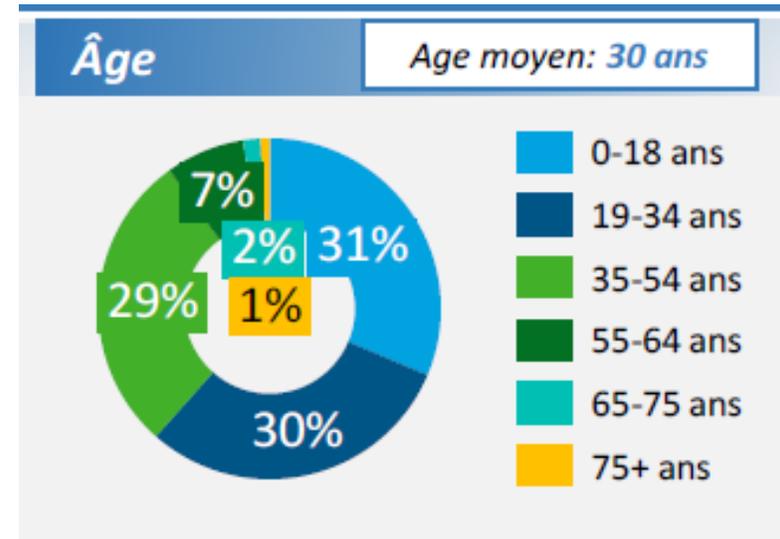
# Epilepsies pharmacorésistantes

Résultats de l'expérimentation française

N = 244 patients inclus



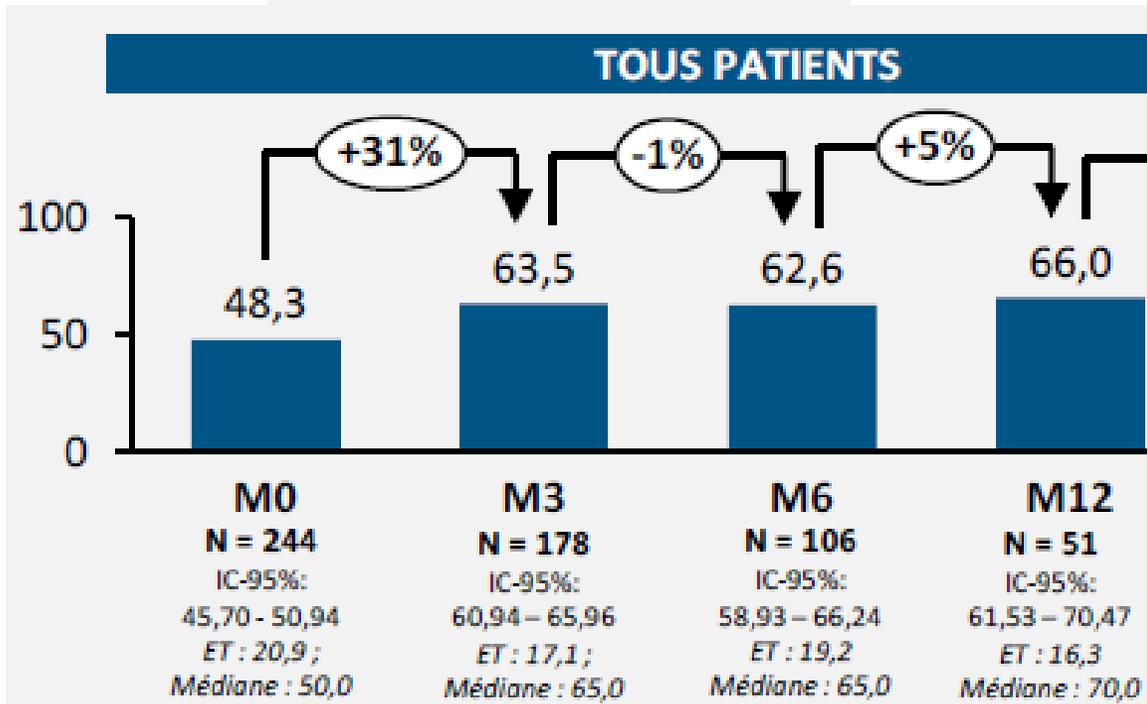
■ CBD seul ■ CBD dominant ■ Equilibré ■ THC dominant/seul



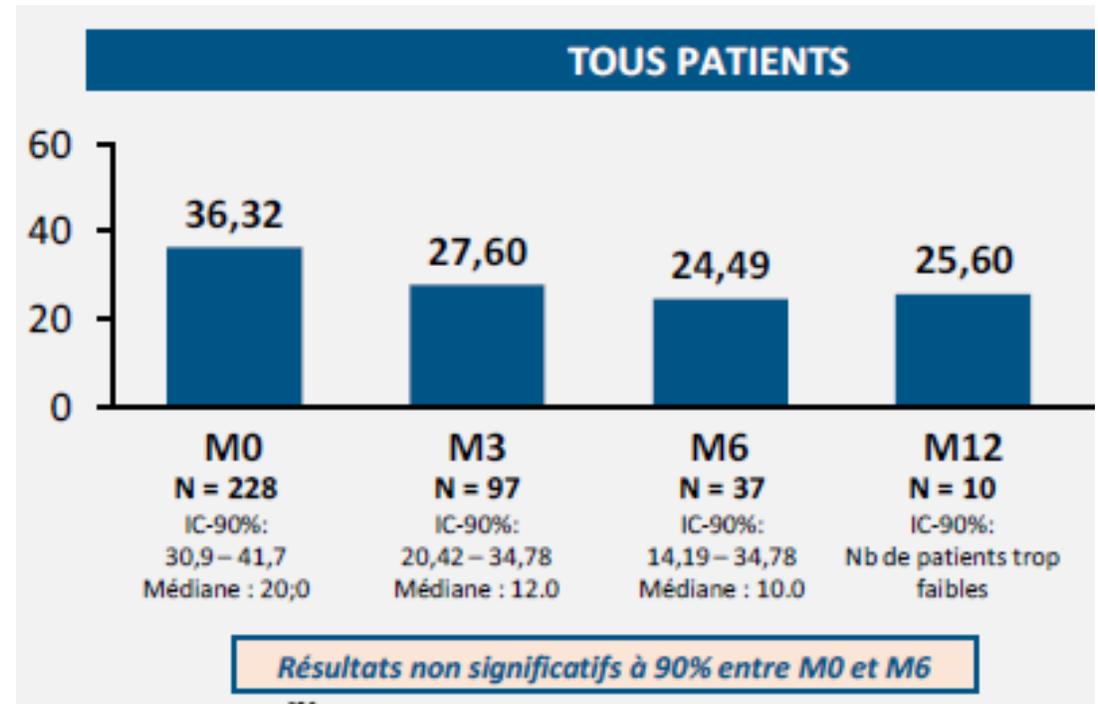
# Epilepsies pharmacorésistantes

## Résultats de l'expérimentation française

Moyenne score EQ-5D VAS :



Fréquence de crise sous traitement (par mois)



# Données de l'expérimentation française

## → *Symptômes rebelles en oncologie liés au cancer et son traitement*

- **Cachexie / Appétit**

Strasser F et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol.* 2006 Jul 20;24(21):3394-400.

Jatoi A et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 15;20(2):567-73.

Bar-Sela G et al. The Effects of Dosage-Controlled Cannabis Capsules on Cancer-Related Cachexia and Anorexia Syndrome in Advanced Cancer Patients: Pilot Study. *Integr Cancer Ther.* 2019 Jan-Dec;18:1534735419881498.

- **Douleur**

Johnson JR et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage.* 2010 Feb;39(2):167-79.

Pawasarat IM, Schultz EM, Frisby JC, Mehta S, Angelo MA, Hardy SS, Kim TWB. The Efficacy of Medical Marijuana in the Treatment of Cancer-Related Pain. *J Palliat Med.* 2020 Jun;23(6):809-816.

- **Nausées / Vomissements**

Grimison P et al. Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1553-1560.

Polito S et al. Safety and efficacy of nabilone for acute chemotherapy-induced vomiting prophylaxis in pediatric patients: A multicenter, retrospective review. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Dec;65(12):e27374.

# Données de l'expérimentation française

→ *Symptômes rebelles en oncologie liés au cancer et son traitement*

202 patients

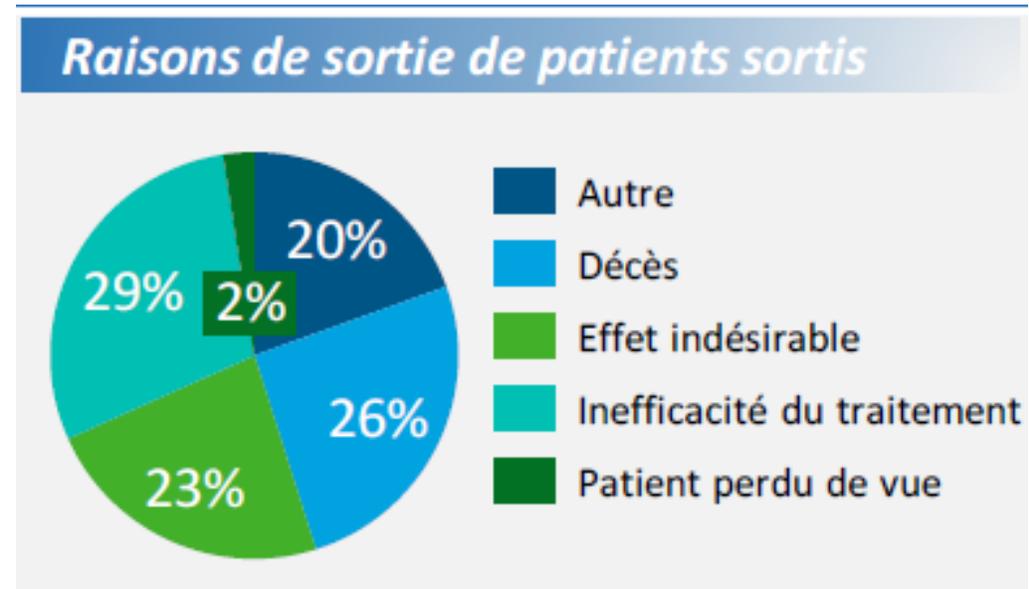
Age moyen = 60 ans

62% femmes / 38% hommes

82 sont sortis (41%)

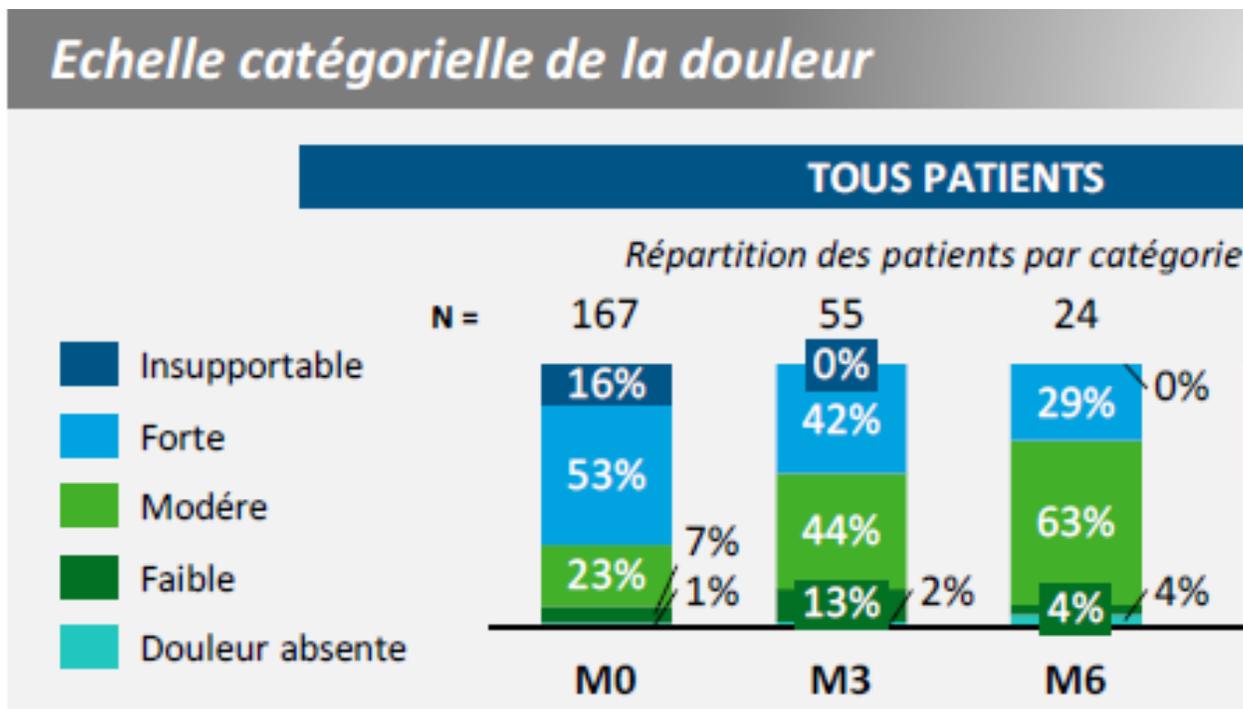
74% des patients inclus ⇔ DN4 ≥ 4.

53% ont reçu un traitement avec du THC, seul ou associé au CBD



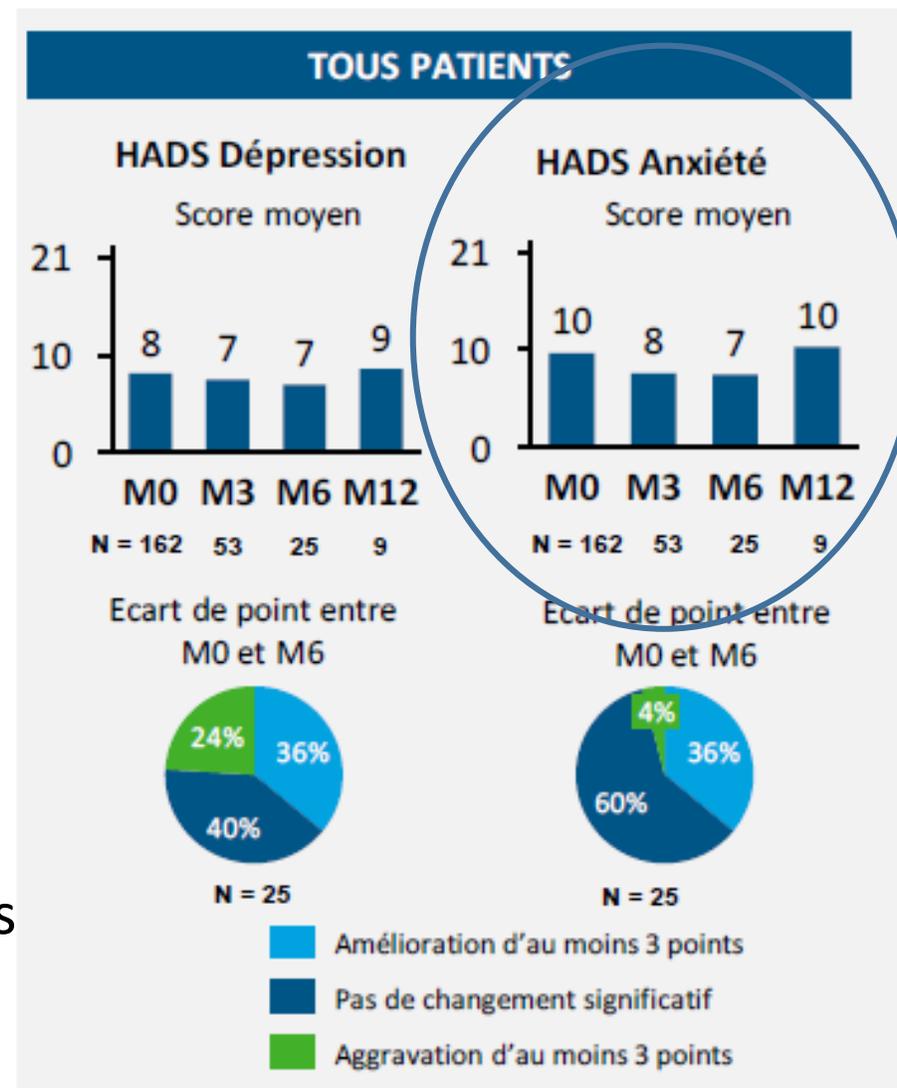
# Données de l'expérimentation française

→ Symptômes rebelles en oncologie liés au cancer et son traitement



Douleur insupportable : 16% → 0%

HAD : 36% des patients ⇔ amélioration ≥ 3 points



# Données de l'expérimentation française

→ *Situations palliatives*

300 patients

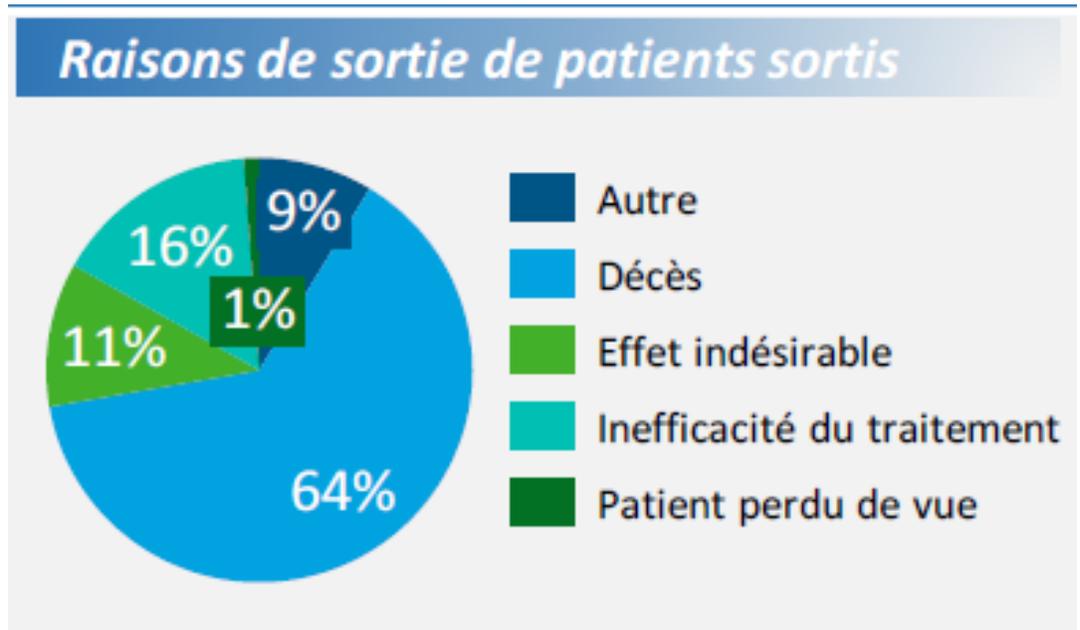
Age moyen = 60 ans

50% femmes / 50% hommes

172 sont sortis (57%)

54% des patients inclus ⇔ DN4 ≥ 4.

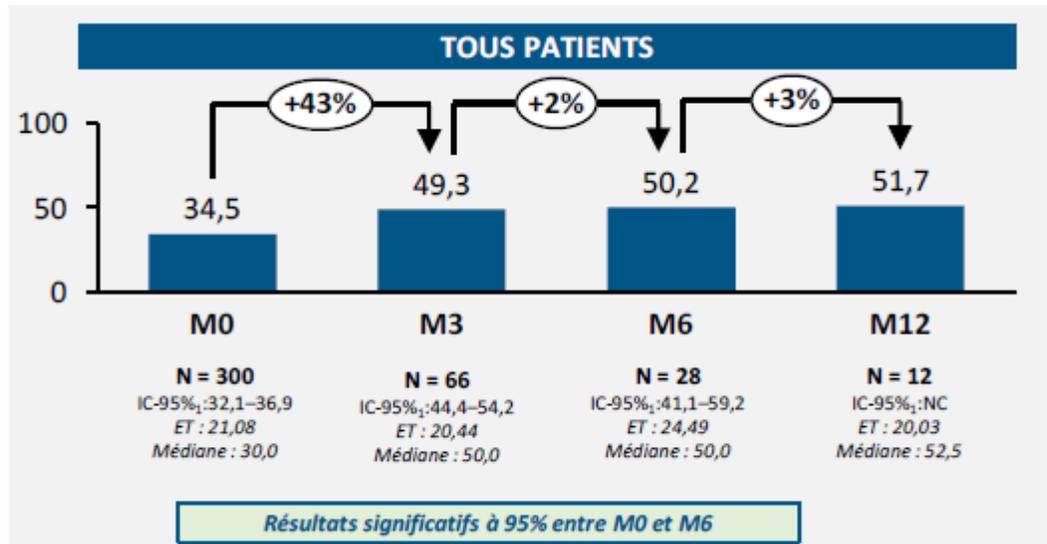
53% ont reçu un traitement avec du THC, seul ou associé au CBD



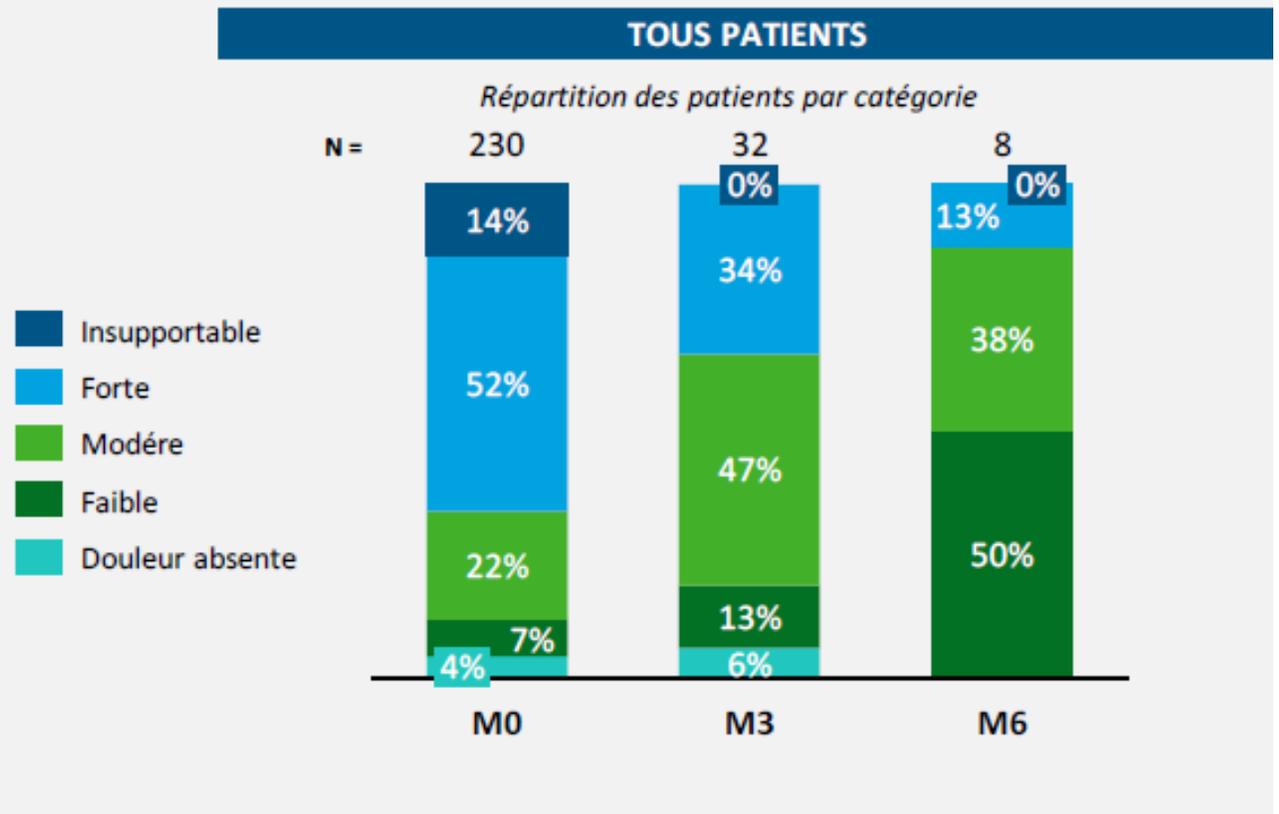
# Données de l'expérimentation française

→ *Situations palliatives*

Moyenne score EQ-5D VAS : « Sur une échelle de 0 à 100, comment le patient juge-t-il son état de santé aujourd'hui ? »



## Echelle catégorielle de la douleur



# Données de l'expérimentation française

→ *Sécurité d'emploi : interactions médicamenteuses*

CBD = puissant inhibiteur de nombreux cytochromes P450

## **CYP2B6, CYP2C19 et CYP3A4**

↔ Risque d'interaction avec l'élimination de nombreux médicaments.

Risque dépend :

- dose de CBD
- de l'existence d'une **marge thérapeutique étroite** du médicament associé

# Données de l'expérimentation française

→ *Sécurité d'emploi : effets indésirables*

Pharmacovigilance de l'expérimentation française :

2504 patients traités

1274 effets indésirables enregistrés concernent 1013 patients.

**Peu de cas d'EI graves (5,8% dans l'expérimentation française)**

**Plus de 50% de ces EI surviennent pendant la phase de titration.**

# Données de l'expérimentation française

→ Sécurité d'emploi : effets indésirables

	Nb total d'EI (nb cas grave)	Nb d'EI survenant lors de la titration (%)	Dose médiane (IQR) CBD (mg/j)	Dose médiane (IQR) THC (mg/j)
<b>Affections neurologiques</b>	1282 (104)	666 (58,4%)	40 (20-100)	6 (0-20)
<b>Troubles sédatifs<sup>‡</sup></b>	469 (23)	246 (57,6%)	45 (20-120)	5 (0-15)
<b>Altérations cognitives<sup>*</sup></b>	367 (30)	161 (52,9%)	40 (20-90)	10 (0,75 – 22,5)
<b>Troubles de l'équilibre<sup>Δ</sup></b>	444 (31)	256 (63,7%)	40 (20-90)	6 (0-20)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	583 (30)	311 (59,0%)	60 (30-120)	2 (0-15)
<b>Affections psychiatriques</b>	452 (62)	260 (65,0%)	50 (30-120)	3 (0-20)
<b>Affections cardiovasculaires<sup>δ</sup></b>	110 (19)	66 (63,5%)	40 (28-80)	10 (0,3 – 20)

# Exemple d'ordonnance

---

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
(AFFECTION EXONERANTE)

---

**1. Solution orale (huile) THC 25 mg/ml :**

- Prendre 1 ml, soit vingt-cinq (25) MG de THC, matin et soir.

**2. Solution orale (huile) CBD 50 LGP Classic (50 mg CBD / ml) :**

- Prendre 2 ml, soit cent (100) milligrammes de CBD, matin et soir.

Ordonnance à dispenser par la Pharmacie St Martin à Courpière en une fois pour vingt-huit jours.



ARTICLE OPEN

Check for updates

## Does cannabidiol make cannabis safer? A randomised, double-blind, cross-over trial of cannabis with four different CBD:THC ratios

Amir Englund <sup>1,2</sup>✉, Dominic Oliver <sup>2</sup>, Edward Chesney <sup>2</sup>, Lucy Chester<sup>2</sup>, Jack Wilson <sup>3</sup>, Simina Sovi<sup>2</sup>, Andrea De Micheli<sup>2</sup>, John Hodsoll<sup>4</sup>, Paolo Fusar-Poli<sup>2,5</sup>, John Strang<sup>1,6</sup>, Robin M. Murray <sup>2</sup>, Tom P. Freeman<sup>7</sup> and Philip McGuire <sup>2</sup>

© The Author(s) 2022

**“ ... there was no evidence of CBD modulating the effects of THC on other cognitive, psychotic, subjective, pleasurable, and physiological measures. [...] At CBD:THC ratios most common in medicinal and recreational cannabis products, we found no evidence that CBD protects against the acute adverse effects of cannabis .”**

**“ ... in adolescents and adults, vaporised cannabidiol does not mitigate the acute harms caused by delta-9-tetrahydrocannabinol.”**

Lawn et al, 2023

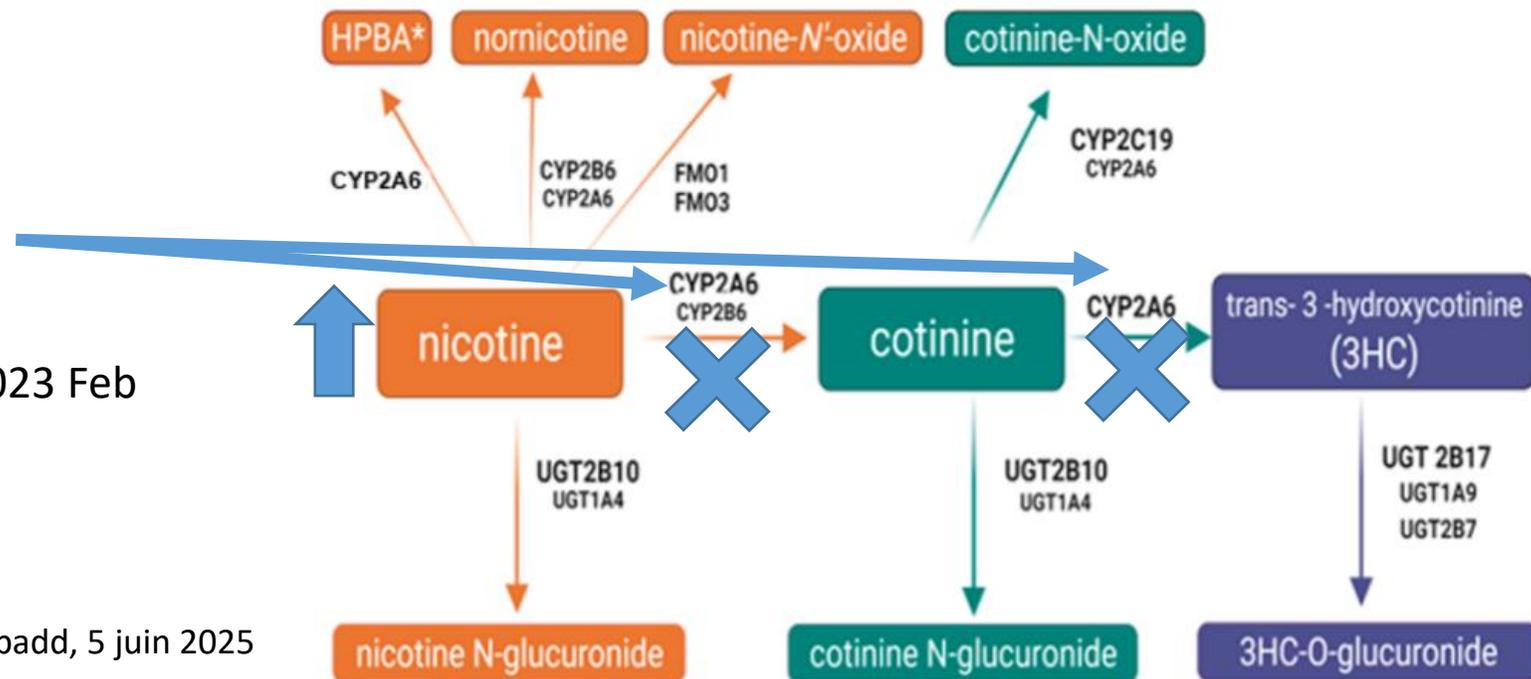
# CBD et dépendance à la nicotine

70% de la nicotine est métabolisée (en cotinine) par une enzyme : CYP2A6

Réduire le métabolisme de la nicotine (par inhibition CYP2A6) permet de maintenir une concentration de nicotine plus élevée et donc pourrait diminuer le nombre de cigarettes fumées.

Les personnes métaboliseurs rapides CYP2A6 → plus grande nombre de bouffées de fumée de tabac avec un volume inspiré supérieur.

**CBD = inhibiteur CYP2A6**



Nasrin S, Chem Res Toxicol. 2023 Feb 20;36(2):177-187.

# CBD et dépendance à la nicotine

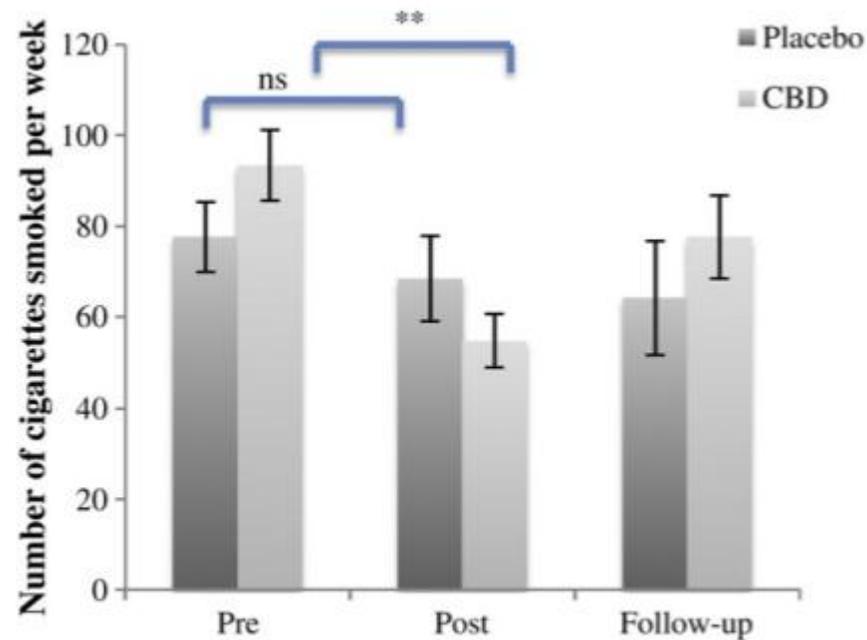
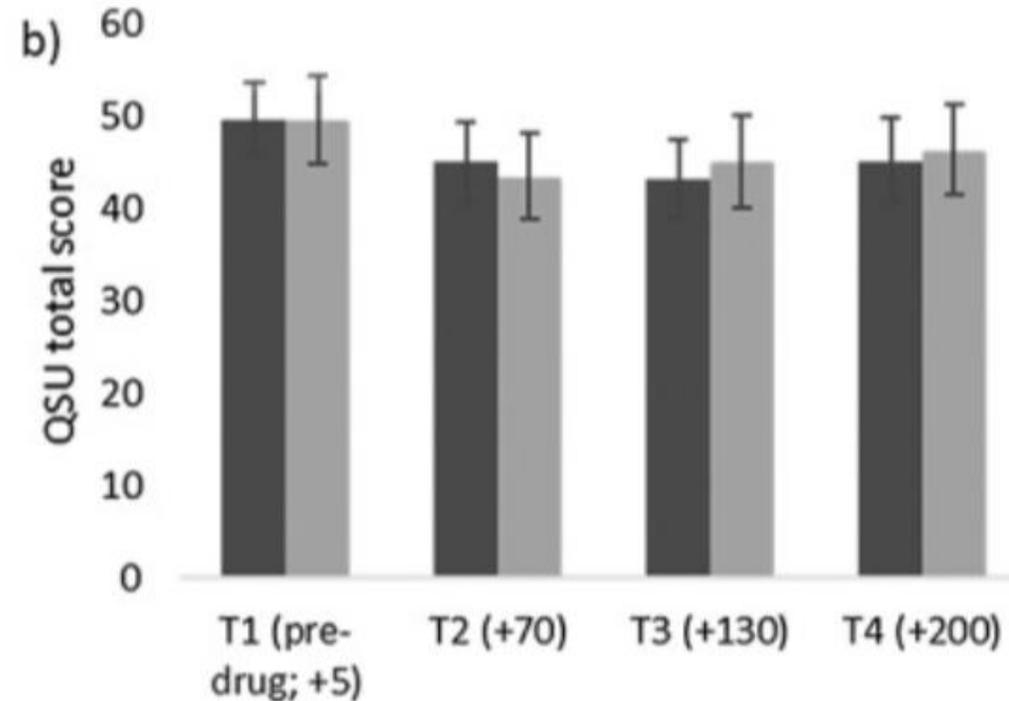


Fig. 1. CBD treatment reduces cigarette consumption in smokers.

**N=12/groupe – suivi 1 semaine**

Morgan, C. J. A.; Das, R. K.; Joye, A.; Curran, H. V.; Kamboj, S. K. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: Preliminary findings. *Addictive Behav* 2013, 38 (9), 2433–6.



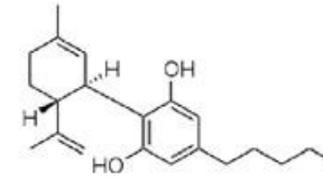
**N=20 / 800 mg per os CBD**

Hindocha, C.; Freeman, T. P.; Grabski, M.; Stroud, J. B.; Crudginton, H.; Davies, A. C.; Das, R. K.; Lawn, W.; Morgan, C. J. A.; Curran, H. V. Cannabidiol reverses attentional bias to cigarette cues in a human experimental model of tobacco withdrawal. *Addiction* 2018, 113, 1696–1705.



# Therapeutic Prospects of Cannabidiol for Alcohol Use Disorder and Alcohol-Related Damages on the Liver and the Brain

Julia De Ternay<sup>1\*</sup>, Mickaël Naassila<sup>2</sup>, Mikail Nourredine<sup>1</sup>, Alexandre Louvet<sup>3</sup>, François Bailly<sup>4</sup>, Guillaume Sescousse<sup>5</sup>, Pierre Muraige<sup>6</sup>, Olivier Cottencin<sup>7</sup>, Patrizia Maria Carrieri<sup>8</sup> and Benjamin Rolland<sup>1,5\*</sup>



CANNABIDIOL

			
<b>Explored effect in AUD models</b>	<b>Reduction of drinking levels</b>	<b>Reduction of liver steatosis / inflammation</b>	<b>Reduction of brain damage / inflammation</b>
<b>References</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Viudez-Martínez A et al, 2018</li> <li>- Viudez-Martínez A et al, 2018</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lim MP et al, 2011</li> <li>- Yang L and al, 2014</li> <li>- Wang Y et al, 2017</li> <li>- Silvestri C et al, 2015</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hamelink C et al, 2008</li> <li>- Magen I et al, 2009</li> <li>- Avraham Y et al, 2011</li> </ul>
<b>Putative modes of action</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- In Nucleus accumbens : Decrease of <b>Oprm1</b>, <b>GPR55</b>, <b>CB1</b> receptor gene expression and increase of <b>CB2</b> receptor expression</li> <li>- In the Ventral tegmental area : decrease of <b>tyrosine hydroxylase</b> gene expression</li> <li>- Decrease of <b>5-HT1A</b> receptor gene expression in the dorsal raphe nucleus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Activation of <b>IRE1/ASK1/JNK pathway</b> causing death of hepatic stellate cells</li> <li>- Stimulation of <b>autophagy</b></li> <li>- Reduction of <b>lipids accumulation</b></li> <li>- Modulation of <b>key genes</b> involved in liver steatosis (FAB, PPAR-<math>\alpha</math>, mitochondrial pathway)</li> <li>- Reduction of <b>oxidative stress</b></li> <li>- <b>Reduction of inflammation</b> (decrease of TNF-<math>\alpha</math>, E-selectin, pro-inflammatory chemokine and cytokines), decrease of <b>neutrophil infiltration</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduction of <b>oxidative stress</b></li> <li>- regulation of <b>cerebral adenosine system</b></li> <li>- down-regulation of <b>TNF-<math>\alpha</math> 1</b> receptor mRNA</li> <li>- Restoration of <b>BDNF</b> mRNA expression</li> <li>- Restoration of brain <b>5-HT</b> levels</li> <li>- Restoration of <b>ammonia</b>, bilirubin and liver enzymes levels</li> </ul>

# CBD et dépendance à l'alcool

## Réduction des risques liés à l'alcool >>> aide au sevrage ou maintien de l'abstinence

+++ études chez l'animal (rats/souris) : diminution appétence pour alcool, impulsivité, rechute, anxiété liée au craving et consommation.

!!! Dernière étude négative chez le singe (moore et al, 2023) avec 150 à 1200 mg CBD/jour

RDR&D :

- ➔ Intérêt pour réduire le risque de stéatose et fibrose hépatique ?
- ➔ Intérêt neuroprotecteur ? (via des propriétés antioxydantes)

Paulus et al, 2022

Julie de Ternay et al, 2019



## Articles

### Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial

Tom P Freeman PhD <sup>a, b, c, d</sup> ✉, Chandni Hindocha PhD <sup>b, c, f</sup>, Prof Gianluca Baio PhD <sup>g</sup>, Natacha

- Cannabidiol (200 mg, 400 mg, or 800 mg) vs placebo / 4 semaines
- N=12 / groups
- 400 mg > 800 mg
- – 0,48 jour d'abstinence / semaine pour 400 mg  
versus - 0,23 jour d'abstinence / semaine pour 800 mg

→ aide à l'atténuation du syndrome de sevrage ?

# CBD et dépendance au cannabis (THC)

11% des consommateurs de CBD l'utiliseraient pour réduire leur consommation de Cannabis THC

83% d'entre eux fument du cannabis riche en CBD

57% rapportent une diminution de la consommation de cannabis THC

Cette réduction est associée à un usage quotidien de CBD (fumé !!!)

**Quel risque veut-on prioritairement prévenir ?**

Fortin et al, 2022

## **A “Good” Smoke? The Off-Label Use of Cannabidiol to Reduce Cannabis Use**

*Daive Fortin<sup>1</sup>, Vincent Di Beo<sup>2</sup>, Sophie Massin<sup>3</sup>, Yann Bisiou<sup>4</sup>, Patrizia Carrieri<sup>2</sup> and Tangui Barré<sup>2\*</sup>*

# CBD et dépendance au cannabis (THC)

Etude non contrôlée (pas de placebo) avec e-cig de CBD

6 / 20 participants ont diminué leur consommation d'au moins 50%

En moyenne, diminution de 6,7 à 3 joints / jour

Pour une consommation moyenne de 215 mg de CBD

Cleirec et al, 2022

## **Efficiency of Inhaled Cannabidiol in Cannabis Use Disorder: The Pilot Study Cannavap**

*Grégoire Cleirec<sup>1,2\*</sup>, Esther Desmier<sup>1</sup>, Cristina Lacatus<sup>1</sup>, Simon Lesgourgues<sup>1</sup>, Anais Braun<sup>1</sup>, Claire Peloso<sup>1</sup> and Chanaëlle Obadia<sup>3</sup>*

# CBD et dépendance au cannabis (THC)

Essai avec CBD synthétique versus placebo

400 à 800 mg/jour per os

Légère diminution de l'usage

→ **0,48 à 0,27 jour d'abstinence supplémentaire par semaine**

**Effet médicalement pertinent ?**

Freeman et al, 2020

**Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: Phase IIa double-blind placebo-controlled randomised adaptive Bayesian dose-finding trial**

Tom P Freeman<sup>1,2,3,4,\*</sup>, Chandni Hindocha<sup>2,4,5</sup>, Gianluca Baio<sup>6</sup>, Natacha DC Shaban<sup>2</sup>, Emily Thomas<sup>2</sup>, Danica Astbury<sup>2</sup>, Abigail M Freeman<sup>2</sup>, Rachel Lees<sup>1,2</sup>, Sam Craft<sup>1,3</sup>, Paul D Morrison<sup>7</sup>, Michael AP Bloomfield<sup>2,4,5,8,9</sup>, Dominic O'Ryan<sup>10</sup>, Jane Kinghorn<sup>11</sup>, Celia JA Morgan<sup>12</sup>, Ali Mofeez<sup>13</sup>, H Valerie Curran<sup>2,5</sup>

# CBD et dépendance au cannabis (THC)

67 THC/CBD (nabiximol) → 35 jours / 86 usage cannabis  
61 Placebo → 53 jours / 86 usage cannabis

50% de rétention à 12 semaines

26% (vs 18% placebo) abstinents au moins 4 semaines

54% (vs 29% placebo) ont diminué leur usage de cannabis d'au moins 50%

Posologie quotidienne moyenne : THC 47 mg / CBD 44 mg

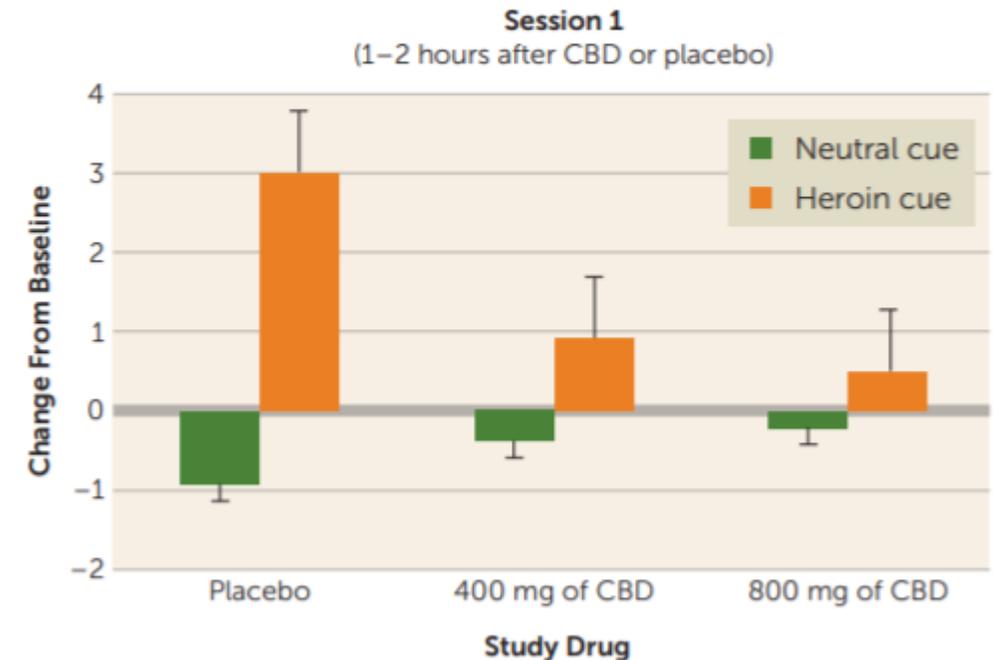
Lintzeris al, JAMA Internal Medicine, 2019

# Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial

Yasmin L. Hurd, Ph.D., Sharron Spriggs, M.A., Julia Alishayev, R.P.A., Gary Winkel, Ph.D., Kristina Gurgov, R.P.A., Chris Kudrich, D.H.Sc., Anna M. Oprescu, M.P.H., Edwin Salsitz, M.D.

- Etude randomisée double aveugle (n=50)
  - Cannabidiol 400 et 800 mg / 3 jours
- diminution significative du craving jusqu'à 7 jours après la fin du traitement

FIGURE 3. Change from baseline scores on the visual analogue scale for craving in a study of cannabidiol (CBD) for the reduction of craving and anxiety in heroin use disorder<sup>a</sup>





**Merci de votre attention**