

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE: 2023

THESE 2023/TOU3/2029

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

PAULINE SCHIRO

**BALANCE BENEFICES-RISQUES DU CANNABIS ET DES DERIVES
CANNABINOÏDES : UNE REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE
SCIENTIFIQUE**

Le 22 Juin 2023

Directeur de thèse : Dr Émilie JOUANJUS

JURY

Président : Pr ROUSSIN Anne
1^{er} assesseur : Dr AUFFRET Marine
2^{ème} assesseur : Dr JOUANJUS Émilie

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATToux K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

Remerciements

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Émilie Jouanjus

Je te remercie infiniment d'avoir accepté de diriger ma thèse. Mais aussi de m'avoir confié ce projet, ainsi que pour toute l'aide, les conseils et le temps que tu m'as accordé durant ce travail. Grace à toi j'ai beaucoup appris, je ne pouvais pas espérer mieux que de travailler sur un sujet aussi intéressant.

Au président du jury, Madame le Professeur Anne ROUSSIN,

Je souhaite vous exprimer ma reconnaissance et mes remerciements pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury ainsi que pour l'attention portée à mon travail.

Madame le Docteur Marine AUFFRET,

Mes sincères remerciements d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse et de faire partie de mon jury.

Je voudrais particulièrement remercier ma maman. Merci pour tout, pour m'avoir supporté, pour ta grande patience et aussi pour tout le grand soutien que tu m'as toujours apporté. Merci de toujours croire en moi.

Également merci à toute ma famille et particulièrement à la famille rikiki, parrain, tatie, Lisa, Julie et papi ! Une grosse pensée à ma mamie à qui je pense très souvent.

Merci les copains. Ceux que j'ai depuis longtemps, Lolo, Loulou Lenny, Fabien et Axel, pour avoir rendu les années d'études tellement meilleures. Un gros merci à Élise, ma binôme pendant toutes ces années d'études. Merci aussi aux copines de Lyon, Camille, Marie et Margaux pour tous les moments (et les verres) qu'on a partagé ensemble.

Merci aussi aux collègues de la pharmacie pour votre écoute et votre bonne humeur qui me fait encore plus apprécier notre métier, même si on bosse très très dur (entre deux chocolats) !

Anthony, je voulais te dire merci pour ce que tu fais tous les jours, pour ton soutien, ta gentillesse et ton amour. Merci d'être toujours là pour moi et ça depuis bientôt 3 ans, j'espère continuer à partager de merveilleux moments avec toi.

Table des matières

Remerciements	4
Table des figures	7
Table des annexes	8
Liste des abréviations	9
INTRODUCTION	10
PARTIE I : ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LE CANNABIS	12
1. La plante de cannabis : <i>Cannabis sativa L.</i>	12
1.1. Aspects botaniques.....	12
1.1.1. Classification	12
1.1.2. Morphologie	13
1.2. Composition chimique	15
1.3. Formes de consommation	15
1.4. Modes de consommation	15
1.5. Effets cliniques induits par la consommation de cannabis	15
1.5.1. Effets aigus	16
1.5.2. Effets chroniques	16
2. Le système endocannabinoïde	17
2.1. Les récepteurs aux cannabinoïdes	18
2.1.1. CB1	18
2.1.2. CB2	19
2.1.3. Voies de signalisation	19
2.1.4. Autres cibles	22
2.2. Les ligands des récepteurs aux cannabinoïdes	23
2.2.1. Les cannabinoïdes endogènes	23
a) N-arachidonylethanolamide (AEA) ou Anandamide	24
b) 2-arachidonoylglycérol (2-AG)	24
c) Biosynthèse et biodégradation.....	24
d) Signalisation rétrograde.....	26
2.2.2. Les cannabinoïdes exogènes.....	26
a) Le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC).....	26
b) Le delta-8-tétrahydrocannabinol	28
c) Le cannabidiol (CBD)	28
d) Le cannabinoïde (CBN)	29
3. Intérêt potentiel du cannabis et de ses dérivés en thérapeutique	30
3.1. Épilepsies sévères et pharmaco-résistantes	30
3.1.1. Le syndrome de Dravet.....	32
3.1.2. Le syndrome de Lennox-Gastaut	33
3.1.3. Sclérose tubéreuse de Bourneville.....	34
3.2. Nausées et vomissements	35
3.3. Troubles alimentaires	36
3.4. Douleurs	36
3.4.1. Douleurs neuropathiques réfractaires	37
3.4.2. Spasticités douloureuses des pathologies du système nerveux central	38
3.4.3. Douleurs en soins palliatifs et en oncologie.....	39
3.5. Maladies inflammatoires	40

3.6. Maladies neurologiques	40
-----------------------------------	----

PARTIE II : REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE..... 41

1. Objectif principal	41
2. Matériel et méthode	41
2.1. Protocole et enregistrement.....	41
2.2. Critères de sélection	42
2.2.1. Critères d'inclusion	42
a) Types d'études.....	42
b) Population cible	42
c) Période d'étude.....	42
2.2.2. Critères d'exclusion.....	42
2.3. Sources d'information et équations de recherche	43
2.4. Procédure de sélection des publications.....	44
2.5. Synthèse des données recueillies	44
3. Résultats	45
3.1. Sélection des études	45
3.2. Description générale des articles retenus pour la revue	46
4. Discussion	49
4.1. Résultats principaux	49
4.2. Limitations et forces de la revue	49
4.3. Limites et forces des essais cliniques inclus	51
4.4. Nausées et vomissements.....	52
4.5. Troubles alimentaires.....	53
4.6. Épilepsies sévères et pharmaco-résistantes.....	53
4.7. Douleurs	54
4.7.1. Douleurs neuropathiques réfractaires	54
4.7.2. Spasticités douloureuses des pathologies du système nerveux central	54
4.7.3. Douleurs en soins palliatifs et en oncologie.....	55
Conclusion	56
Bibliographie	57
Annexes	63

Table des figures

Figure 1 : Classification phylogénétique de Cannabis sativa L.....	12
Figure 2 : Feuille de Cannabis sativa L.	13
Figure 3 : Fleurs mâles de Cannabis sativa L.	14
Figure 4 : Fleurs femelles de Cannabis sativa L.	14
Figure 5 : Structure moléculaire des récepteurs CB1 et CB2	18
Figure 6 : Principales voies de transduction liées au récepteur CB1	21
Figure 7 : Principales voies de transduction liées au récepteur CB2.....	21
Figure 8 : Structure du N-arachidonylethanolamide (AEA) = Anandamide	24
Figure 9 : Structure du 2-arachidonoylglycérol	24
Figure 10 : Principales voies de biosynthèse et de biodégradation de l'anandamide et du 2-AG	25
Figure 11 : Structure chimique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) = dronabinol.....	27
Figure 15 : Structure chimique de la nabilone	27
Figure 12 : Structure chimique du delta-8-tétrahydrocannabinol	28
Figure 13 : Structure chimique du cannabidiol (CBD).....	28
Figure 14 : Structure chimique du cannabinoïde.....	29
Figure 17 : Diagramme de flux du processus d'inclusion	45
Figure 19 : Nombre d'essais cliniques selon le type de cannabinoïde évalué	47
Figure 20 : Nombre d'essais cliniques selon les différents cannabinoïdes (détaillés) utilisés	47

Table des annexes

ANNEXE 1: Données extraites des essais cliniques ayant évalué les effets des dérivés cannabinoïdes.....	63
ANNEXE 2: Synthèse des caractéristiques des essais cliniques ayant évalué les effets des dérivés cannabinoïdes, regroupés par indications.....	118

Liste des abréviations

ACC : Autorisation d'accès compassionnel

AMM : Autorisation de mise du le marché

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CINV : Nausées et vomissements chimio induits

EMCDDA : European monitoring center for drugs and drug addiction

EMT : Endocannabinoid membrane transporter

ERK : Extracellular signal-regulated kinases

FAAH : Fatty acid amide hydrolase

JNK : Jun N-terminal Kinase

MAP : Mitogen-activated protein

NMDA : N-methyl-D-aspartique

NRS : Numerating rating scale of spasticity

OMS : Organisation Mondiale de Santé

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PKA : Protéine kinase A

PRISMA : Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses

RCTs : Randomized clinical trials

SEP : Sclérose en plaques

SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise

UE : Union Européenne

TRP : Transient receptor potential

INTRODUCTION

Le cannabis est une plante à usages multiples que l'homme utilise depuis des millénaires et compte parmi les plus anciennes plantes cultivées pour les textiles et l'alimentation. C'est aussi la substance psychoactive illicite la plus consommée dans le monde. Originaire d'Asie, le cannabis a d'abord été cultivé en Chine puis en Inde. Les premiers récits de son utilisation médicale proviennent de Chine, d'Inde (Atharva Véda, 2000-1400 avant J.-C.), de Syrie, d'Égypte, de Perse et du Tibet. Il a aussi été utilisé par les Romains, les médecins arabes et durant l'Europe médiévale à des fins médicales diverses. Bien plus tard, aux États-Unis, des produits à base de cannabis étaient distribués par les compagnies pharmaceutiques contre la coqueluche, l'asthme, la douleur et comme sédatif. Ainsi, à la fin du XIX^{ème} siècle, l'utilisation médicale de cette plante était relativement répandu (1).

Son exploitation a évolué au cours du XX^{ème} siècle lorsque son utilisation comme drogue récréative s'est répandue, à l'inverse de sa popularité dans un objectif thérapeutique. Effectivement, en 1925, le cannabis est inscrit dans la liste des drogues durant la convention de Genève afin d'encadrer son commerce et notamment son usage pharmaceutique. En 1961, le cannabis est classé, dans le cadre de la convention unique des stupéfiants de l'Organisation Mondiale de la Santé, dans le tableau des stupéfiants comme substance aux propriétés dangereuses et sans valeur thérapeutique, mais aussi comme substance fortement addictive avec un risque d'abus élevé. C'est à partir de ce moment que la culture et le commerce du cannabis deviennent illégaux (2,3).

La recherche sur le cannabis a connu des avancées significatives à la fin du XX^{ème} siècle, notamment la recherche fondamentale avec l'identification des mécanismes d'action, des récepteurs et des ligands du système endocannabinoïde. L'intérêt pour les utilisations médicales potentielles des cannabinoïdes est réapparu au milieu des années 1990, en grande partie en raison des études démontrant les effets thérapeutiques du cannabis pour les nausées et vomissements dans les stades avancés du cancer et du syndrome d'immunodéficience acquise. D'autres effets bénéfiques, antalgiques et anxiolytiques ont été mis en avant au cours de divers essais cliniques (4). Depuis, la réglementation du cannabis a évolué dans certains pays avec un assouplissement allant de la dépénalisation à l'autorisation de son usage à des fins médicales voire même récréatif. En 2022, 4 spécialités pharmaceutiques sont disponibles sur le marché

mondial : Sativex® (nabiximols), Epidiolex® (cannabidiol), Cesamet® (nabilone) et le Marinol® (dronabinol) (3).

Les effets pharmacologiques potentiels du cannabis et de ses dérivés ne sont pas totalement connus, il en est de même pour la physiopathologie et les mécanismes d'action sous-jacents. Il est nécessaire de poursuivre les recherches notamment sur ses effets bénéfiques mais aussi indésirables. Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la recherche clinique sur les effets thérapeutiques bénéfiques potentiels du cannabis et des dérivés cannabinoïdes (3,4).

Ce mémoire est structuré en deux grandes parties. La première fait l'état des connaissances générales et pharmacologiques sur le cannabis et les dérivés cannabinoïdes et présente les principales indications thérapeutiques du cannabis et des dérivés cannabinoïdes. Ensuite, la deuxième partie porte sur un travail de revue systématique de la littérature scientifique récente sur les essais cliniques ayant évalué l'efficacité des dérivés cannabinoïdes naturels ou synthétiques. L'objectif de cette revue était d'analyser le niveau de preuve scientifique et la qualité de ces essais cliniques afin d'étudier la balance bénéfice-risque du cannabis et des dérivés cannabinoïdes.

PARTIE I : ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LE CANNABIS

1. La plante de cannabis : *Cannabis sativa* L.

1.1. Aspects botaniques

1.1.1. *Classification*

L'espèce *Cannabis sativa* L., couramment appelée cannabis fait partie du genre botanique *Cannabis* de la famille des Cannabacées. Cette famille appartient à la classe des Rosidées, du sous embranchement des Angiospermes (caractérisé par des plantes à ovules, protégées par des ovaires, une double fécondation et une graine protégée par un fruit) (5).

Les Angiospermes sont une division au sein de l'embranchement des Spermatophytes (plantes à graine), lui-même appartenant à un sous royaume des Plantes, celui des Trachéophytes, caractérisé par la présence de vaisseaux permettant la circulation de la sève (6), Figure (1).

CATEGORIES	NOMENCLATURE
Royaume	Plantes
Sous-Royaume	Trachéophytes (plantes vasculaires)
Super-Division	Spermatophytes (plantes à graines)
Division	Angiospermes (plantes à fleurs)
Classe	Dicotylédones
Ordre	Rosales
Famille	Cannabaceae
Genre	<i>Cannabis</i> L.
Espèce	<i>Cannabis sativa</i> L.
Variétés	sativa, indica, ruderalis

Figure 1 : Classification phylogénétique de *Cannabis sativa* L.

Cannabis sativa L. est la seule espèce du genre *Cannabis*, cependant celle-ci est très diversifiée. Effectivement, elle est composée des variétés *C.sativa*, *C.indica* et *C.ruderalis*. Néanmoins, les variétés *C. sativa* et *C. indica* sont les plus courantes (7).

1.1.2. Morphologie

Cannabis sativa L. est une plante annuelle à fleurs dioïques (unisexuées, fleurs mâles et femelles sur des plantes séparées) et à tiges dressées atteignant 1 à 6 mètres de hauteur. La ramification est alternée ou opposée. (Figure 2)



Figure 2 : Feuille de *Cannabis sativa L.*

Ses feuilles sont vertes avec un bord grossièrement denté et leur disposition est soit opposée, soit alternée ou en spirale. Au sommet du plan, les feuilles peuvent devenir simples ou à 3 segments contrairement à la partie inférieure où elles sont constituées de 5 à 7 segments.

De plus, elles possèdent 3 types de poils caractéristiques :

- Les poils cystolithiques,
- Les poils tecteurs,
- Les poils sécréteurs de résine.

La fleur mâle (Figure 3), se compose de cinq sépales poilus et de cinq étamines pendantes. D'un autre côté, les fleurs femelles (Figure 4) vont par paires et sont constituées de deux longs stigmates poilus et résineux. Les plantes mâles vont développer des petits sacs de pollen permettant la fécondation des plantes femelles. Enfin, le fruit est un akène contenant une unique graine (5).

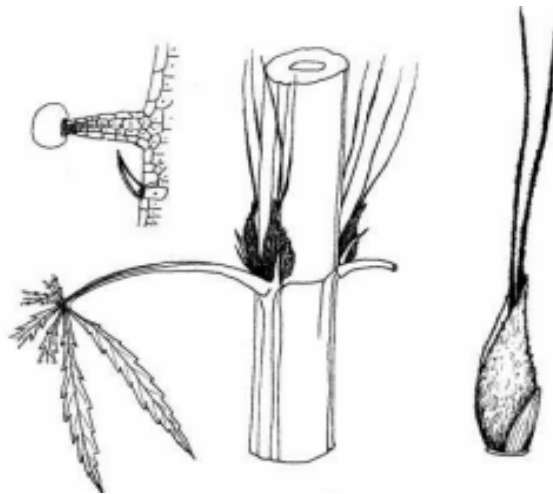


Figure 3 : Fleurs mâles de Cannabis sativa L.

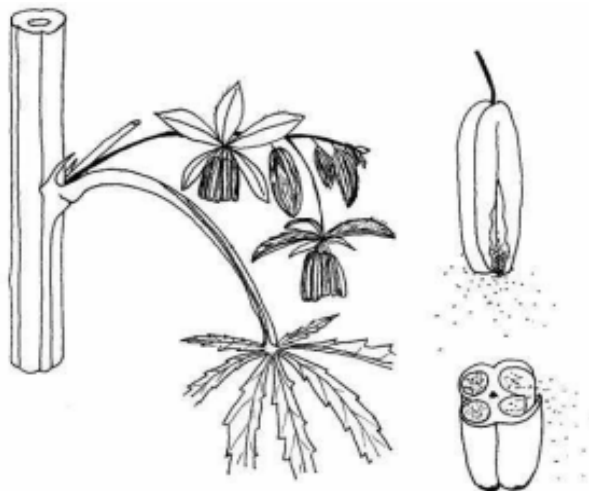


Figure 4 : Fleurs femelles de Cannabis sativa L.

1.2. Composition chimique

La composition de *Cannabis sativa* L. est complexe, un grand nombre de catégories de constituants chimiques sont représentés : « -oses », « -itols », lipides, flavonoïdes, terpènes, hydrocarbures, phénols non cannabinoïdes, alcaloïdes, phytocannabinoïdes et autres molécules azotées (8). Les constituants les plus importants en quantité sont les cannabinoïdes, les terpènes et les flavonoïdes. Il existe une très grande variation dans la proportion des constituants selon les variétés de plante, la localisation géographique et les conditions de culture (9).

1.3. Formes de consommation

Le cannabis se consomme sous trois formes principales : l'herbe, la résine et l'huile. L'herbe (ou marijuana) est la forme végétale du cannabis qui a été séchée ou moulue. Nous y retrouvons un mélange de feuilles et de sommités fleuries. La résine, aussi appelée haschich, est une poudre brune obtenue après battage, tamisage puis compression des feuilles et des sommités florales sèches. Dans cette forme, le cannabis est régulièrement coupé avec d'autres substances telles que du cirage, des morceaux de pneus, du café, du plastique, voire des microbilles de verre. L'huile est issue d'une distillation du cannabis séché ou d'une extraction alcoolique de la résine (10).

1.4. Modes de consommation

Le cannabis est habituellement consommé par inhalation de fumée à l'aide d'une pipe, d'une pipe à eau (bang ou bong), d'un vaporisateur ou plus simplement roulé et fumé sous forme de joint. Un second mode de consommation est l'ingestion sous forme pure, diluée ou introduit dans un aliment comme des gâteaux, du chocolat, des infusions ou du thé. Un autre mode de consommation moins répandu est la voie topique par application sur la peau, les cheveux ou les ongles sous la forme de lotion ou de crème par exemple (10).

1.5. Effets cliniques induits par la consommation de cannabis

Les effets cliniques induits par la consommation aiguë ou chronique de cannabis sont majoritairement dus aux effets du THC, néanmoins les autres composants peuvent être responsables. De plus, les symptômes varient selon les modalités de prises (type de préparation

et voie d'administration, concentration en cannabinoïdes des préparations de cannabis consommées, fréquence et ancienneté de l'utilisation).

1.5.1. Effets aigus

Les effets apparaissent 15 à 20 minutes après la consommation si le cannabis est inhalé ou quelques heures s'il est ingéré. Les effets régressent dans les heures qui suivent l'arrêt de la consommation. L'importance des symptômes varie selon la dose utilisée, le mode de consommation et des facteurs individuels. .

La consommation de cannabis induit des effets psychoactifs tels que l'euphorie, la relaxation, la distorsion du temps et une perte d'inhibition. Ces effets peuvent être suivis d'une sédation. Des hallucinations avec une distorsion de l'espace et du temps ainsi qu'une perception sensorielle élevée peuvent être présentes (10).

Les signes cliniques aigus sont aussi cardiovasculaires avec une tachycardie, des palpitations, une fibrillation auriculaire et une arythmie ventriculaire. Les cannabinoïdes vont aussi induire une hypotension orthostatique et des céphalées via une vasodilatation périphérique. En position couchée, la pression artérielle peut légèrement augmenter (11).

Nous notons des manifestations pulmonaires avec une bronchodilatation immédiate et transitoire liée à l'activité parasympholytique périphérique. L'exposition aiguë peut provoquer des effets oculaires avec une mydriase et une hyperhémie conjonctivale se traduisant par des yeux rouges. On retrouve également une augmentation de l'appétit, une sécheresse buccale et des troubles digestifs dus à la diminution de la motilité gastro-intestinale (4).

1.5.2. Effets chroniques

L'usage régulier et répété de cannabis peut entraîner une dépendance et une tolérance pharmacodynamique au cannabis autrefois appelé « accoutumance ». Les effets ressentis lors des premières utilisations sont atténués et le consommateur a besoin de plus grandes doses pour obtenir ces mêmes effets.

L'usage chronique de cannabis peut conduire à un syndrome amotivationnel caractérisé par une passivité, une apathie, une perte d'énergie, une indifférence et un manque d'initiation. Un déficit de la mémoire, de l'attention et la concentration peuvent également être présents. Ces symptômes ont une répercussion sur la vie professionnelle ou scolaire ainsi que familiale et sociale du consommateur.

La consommation de cannabis et l'apparition de troubles psychiatriques sont parfois associées. La recherche épidémiologique a fourni des preuves, à partir d'études cas-témoins, transversales et prospectives, d'une association entre la consommation de cannabis et la schizophrénie. Cette association reste controversée car nous ne savons pas si elle reflète la précipitation de la schizophrénie par la consommation de cannabis ou l'augmentation de la consommation de cannabis et d'autres drogues comme conséquence de la maladie. Un certain nombre d'autres troubles psychiatriques ont été associés à la consommation de cannabis, notamment le syndrome amnésique et la psychose (4).

Des complications somatiques sont également liées à l'usage chronique de cannabis. Les effets cardiovasculaires comprennent un risque d'artériopathie périphérique, d'infarctus du myocarde et d'AVC principalement ischémique (12,13). Au niveau bronchopulmonaire, le tableau est semblable à celui du sujet tabagique avec une bronchite et une laryngite chroniques associées à une toux, des expectorations, des râles sibilants et une voix enrouée. Ceci est la cause d'une atteinte inflammatoire bronchique lors de l'inhalation par fumée du cannabis. Des manifestations digestives ont été observées comme le risque accru de stéatose ou de fibrose hépatiques et de pancréatite aiguë (10).

2. Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde est présent chez tous les mammifères. Il est composé d'un ensemble de ligands endogènes nommés endocannabinoïdes, de récepteurs capables de lier ces molécules ainsi que d'enzymes et autres systèmes de biotransformation jouant un rôle dans la biosynthèse et la biodégradation de ces ligands.

2.1. Les récepteurs aux cannabinoïdes

Le système endocannabinoïde est composé de deux récepteurs, identifiés il y a plus de 20 ans. Le premier, CB1 isolé en 1988 à partir du cerveau de rat et le second, CB2 identifié en 1993 à partir de cellules myélocytaires. Ce sont tous deux des récepteurs couplés à des protéines G à sept hélices transmembranaires (14) (Figure 5).

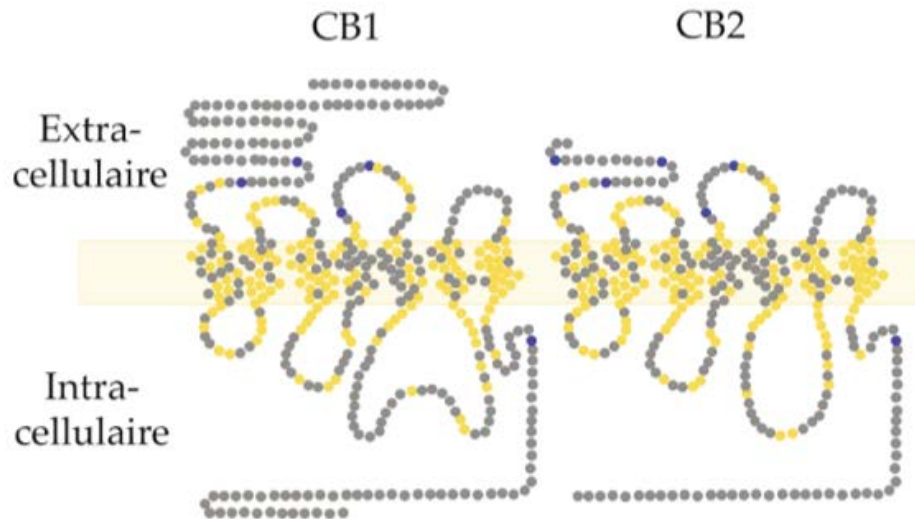


Figure 5 : Structure moléculaire des récepteurs CB1 et CB2

2.1.1. *CB1*

Le récepteur CB1 est l'un des RCPG les plus abondant du système nerveux central et périphérique. Il est fortement exprimé dans les noyaux des ganglions de la base, de l'hippocampe, du cortex et du cervelet. La distribution de ce récepteur au sein du système nerveux central est en corrélation avec son rôle dans le contrôle de la fonction motrice, de la cognition, de l'analgésie, de la mémoire, ainsi que des effets psychotropes des cannabinoïdes.

Toutefois, le récepteur CB1 est présent de façon minoritaire dans d'autres organes et tissus tels que les cellules musculaires striées, les leucocytes, les cellules endothéliales (rate, thymus et ganglions lymphatique), les adipocytes, les poumons, le cœur, l'appareil gastro-intestinal (intestin grêle, gros intestin, estomac, pancréas et foie), l'appareil urinaire (reins et vessie), les organes reproducteurs, les os, les articulations, la peau, les glandes surrénales, le corps ciliaire et la cornée (15).

2.1.2. CB2

Le récepteur CB2 est abondamment exprimé dans les cellules et organes périphériques ayant une fonction immunitaire, notamment les macrophages, la rate, les amygdales, le thymus et les leucocytes, ainsi que les poumons et les testicules. De ce fait, la localisation du récepteur suggère un rôle dans le contrôle de l'homéostasie du système immunitaire (16,17).

La présence et la fonction du récepteur CB2 dans le système nerveux central sont controversées. Contrairement à ce qui avait été envisagé initialement, soit l'absence au niveau du cerveau, il a été rapporté une expression au niveau des neurones du tronc cérébral notamment dans les cellules cérébrales malades, y compris les astrocytes, les microglies et les astrocytes dans la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaques (18).

2.1.3. Voies de signalisation

CB1 est un hétérorécepteur présynaptique transmembranaire pouvant être couplé à une protéine G de type Gi/Go ou Gs. Le récepteur CB2 présente des similitudes avec le récepteur CB1, il est couplé à une protéine de type Gi/Go mais ne possède pas d'activité de type Gs. Suite à la fixation de ligands sur les récepteurs cannabinoïdes, différentes voies de signalisation vont être mobilisées.

a) Voie des canaux ioniques

Cette voie concerne principalement le récepteur CB1 et les protéines G de type Gi/o associées agissant sur des canaux ioniques entraînant une modification de leurs perméabilités. Malgré leurs similitudes, le récepteur CB2 n'interagit que faiblement avec les canaux ioniques (15).

L'activation du récepteur CB1 cause une inhibition des canaux calciques de type L, N et P/Q ainsi que des canaux calciques de type T. Ces effets sont médiés par les protéines Gi/o indépendamment de l'inhibition de l'adénylate cyclase. L'ensemble de ces canaux sont présents au niveau présynaptique et jouent un rôle dans le contrôle de la libération de neurotransmetteurs inhibiteurs ou excitateurs dans l'espace synaptique (11).

Indépendamment de leur activité sur l'adénylate cyclase, les protéines Gi/o vont provoquer une modulation de l'activité des canaux potassiques à rectification entrante (Kir). Au contraire, de façon dépendante à leur activité cyclasique engendrant une inhibition de la protéine kinase A, les protéines Gi/o provoquent une diminution de la sensibilité au voltage des canaux potassiques de type A. Ces canaux sont responsables du maintien du potentiel transmembranaire ainsi que de la transmission du potentiel d'action (11,19).

Ainsi la liaison d'un agoniste va entraîner l'inhibition des canaux calciques provoquant une diminution de la libération des neurotransmetteurs et la modulation des courants potassiques engendre une diminution du potentiel d'action. La synapse est mise sous silence.

b) Voie des MAP kinases

Les récepteurs CB1 et CB2 sont capables d'agir sur la voie des MAP kinases. Cette voie est une cascade de signaux de transduction jouant un rôle majeur dans le contrôle des processus de différenciation, prolifération, migration, survie et mort cellulaires (19). L'activation des récepteurs cannabinoïdes va venir stimuler cette voie pour aboutir à la régulation de plusieurs voies de signalisation intracellulaires majeures, telles que :

- PI3K-Akt-mTOR impliquée dans la survie cellulaire,
- MEK-ERK1/2 qui est impliquée dans la régulation de l'expression de gènes, la synthèse protéique et la division cellulaire,
- JNK et p38 impliquées dans l'apoptose ainsi que dans la régulation de l'expression de gènes.

c) Voie de l'adénylate cyclase

Cette voie est responsable de la production d'un des seconds messagers intracellulaires les plus importants, l'adénosine monophosphate cyclique. Les effets sur cette voie dépendent du type de protéine G couplée au récepteur.

Les récepteurs CB1 et CB2 sont couplés à une protéine G de type Gi/o, inhibant l'adénylate cyclase. L'activation de ces récepteurs va provoquer, une diminution du taux d'AMPc entraînant une inhibition de la PKA qui joue un rôle dans diverses fonctions cellulaires comme la régulation du métabolisme et la libération de neurotransmetteurs (19).

En plus de G_i , le récepteur CB1 est couplé à une protéine G_s conduisant à la production d'AMPc et à l'activation de la PKA (14) (Figure 6 et 7).

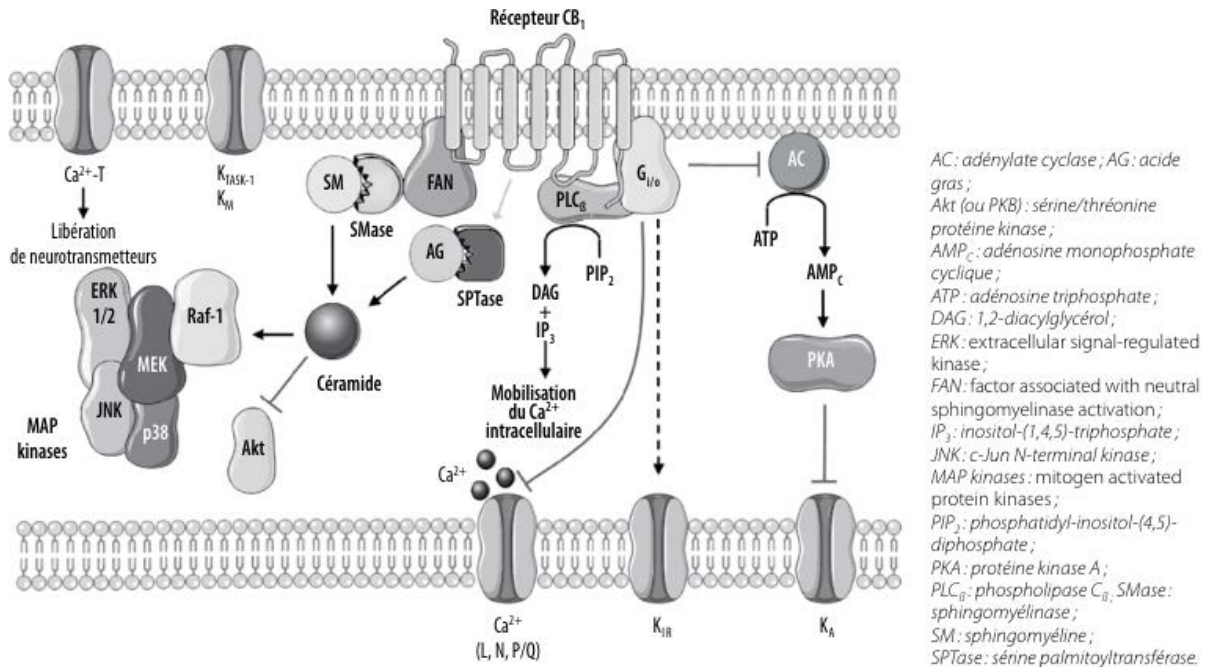


Figure 6 : Principales voies de transduction liées au récepteur CB1

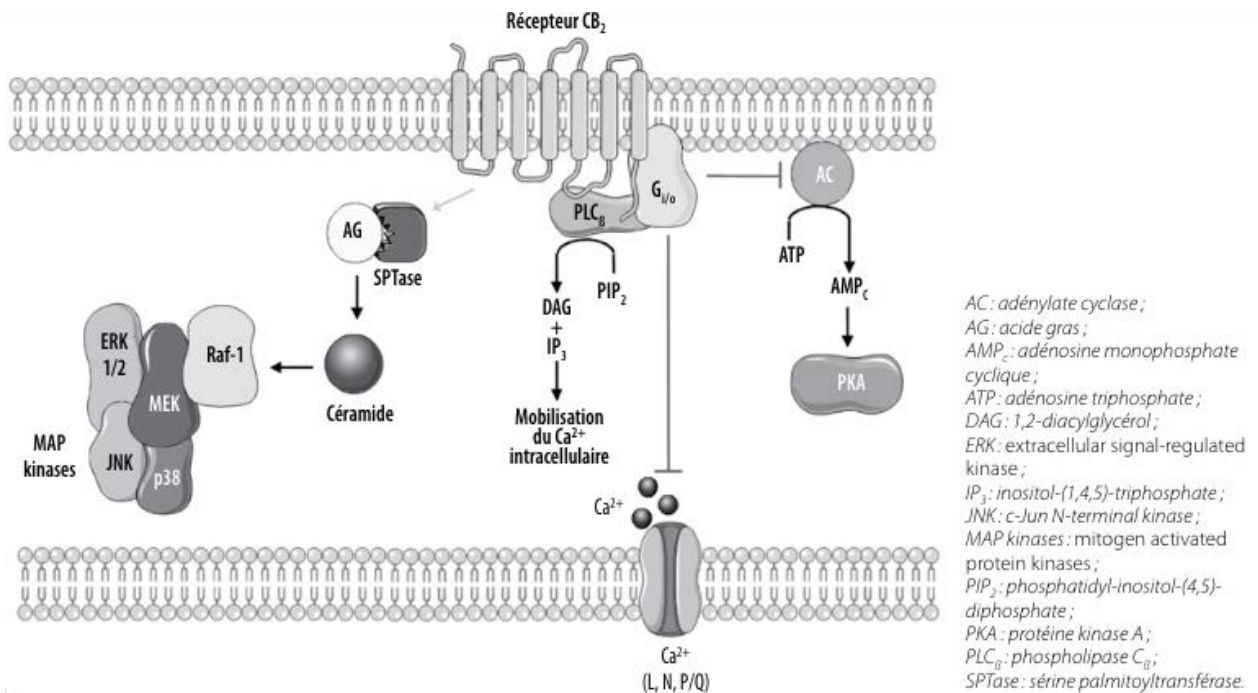


Figure 7 : Principales voies de transduction liées au récepteur CB2

En somme, la signalisation cellulaire des récepteurs CB1 et CB2 est complexe. De manière globale, la voie de l'adénylate cyclase et celle des canaux ioniques prédominent au niveau des cellules nerveuses du système central tandis que la voie des MAP kinases concernent les cellules immunitaires et tumorales.

2.1.4. Autres cibles

Ces dernières années, de nouveaux récepteurs cannabinoïdes autres que CB1 et CB2 ont été identifiés.

Certains cannabinoïdes ont la capacité d'activer le récepteur vanilloïde de type 1 (VR1), qui est un canal cationique non sélectif de la famille des canaux TRP. Ce récepteur, présent au niveau de l'endothélium serait impliqué dans les phénomènes inflammatoires et de nociception (11).

Les cannabinoïdes vont agir sur les récepteurs du glutamate de type NMDA, de manière directe ou indirecte via le récepteur CB1. Après activation de CB1 et l'inhibition des conductances calciques de type P/Q, les récepteurs NMDA seront inhibés. À l'inverse, par liaison directe à ces récepteurs, les cannabinoïdes vont provoquer une stimulation conduisant à l'augmentation de l'influx calcique. Ce récepteur joue un rôle crucial dans la régulation d'une grande variété de fonctions neurologiques, notamment la respiration, la locomotion, l'apprentissage, la formation de la mémoire et la neuroplasticité (11).

Le récepteur GPR55 est un récepteur couplé aux protéines G qui peut être lié par des cannabinoïdes, endogènes et exogènes. Il est présent au niveau du système nerveux central au sein de l'hippocampe et du cervelet, mais aussi au niveau périphérique dans la rate, le système digestif, les glandes surrénales et les lymphocytes. Ce récepteur serait impliqué dans de nombreux processus physiologiques tels que l'inflammation, la douleur et le système immunitaire (20).

Le récepteur GPR18, un autre récepteur couplé aux protéines G, peut lui aussi avoir comme ligands des cannabinoïdes. On le retrouve dans les testicules, la rate, le thymus, les globules blancs et l'intestin grêle. Ce récepteur est associé à des processus physiopathologiques,

notamment la douleur, la physiologie du sperme, l'immunomodulation, la pression intraoculaire et artérielle, le métabolisme ou le cancer (21).

Un autre nouveau récepteur au cannabinoïde est le GPR119. Comme les précédents, il est associé aux protéines G. Il a été identifié au niveau du pancréas, de l'intestin et serait lié à la sécrétion d'insuline glucose-dépendante ainsi que la sécrétion de glucagon-like peptide 1 (22).

2.2. Les ligands des récepteurs aux cannabinoïdes

Les cannabinoïdes sont un groupe de substances qu'on retrouve à l'origine dans la plante *Cannabis sativa L*, mais ils se réfèrent à toute substance qui est spécifiquement reconnue par le système cannabinoïde de l'organisme. On distingue deux types généraux de cannabinoïdes : les cannabinoïdes endogènes (endocannabinoïdes) présents dans le corps humain ou animal et les cannabinoïdes exogènes, soit issus de plantes (phytocannabinoïdes) ou synthétiques.

2.2.1. *Les cannabinoïdes endogènes*

Comme leur nom l'indique, les endocannabinoïdes sont une famille de ligands endogènes qui interagissent naturellement avec les récepteurs CB1 et CB2. Il s'agit de dérivés d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne et plus précisément d'acide arachidonique. Chez l'homme, l'acide arachidonique est un précurseur des prostaglandines, des prostacyclines, des thromboxanes et des leucotriènes. Il représente jusqu'à 10 % de tous les acides gras du cerveau et est stocké dans les membranes cellulaires (1).

L'N-arachidonyléthanolamide (AEA), nommé anandamide, a été le premier ligand endogène découvert en 1992 dans le cerveau du porc. Un second a été identifié en 1995 à partir d'un intestin de chien, le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) (23). Avec le temps, des endocannabinoïdes supplémentaires ont été mis en évidence : noladin ether (2-arachidonyl glyceryl ether), docosatetraenoyléthanolamide (DTEA), N-arachidonoyldopamine (NADA), eicosapentaenoyléthanolamide (EPEA), docosahexaenoyléthanolamide (DHEA), N-oleoyldopamine (OLDA) et bien d'autres (24). Néanmoins, l'AEA et le 2-AG sont les principaux endocannabinoïdes mais aussi les mieux documentés.

a) N-arachidonyléthanolamide (AEA) ou Anandamide

Les concentrations d'anandamide dans le cerveau sont comparables à celles de la dopamine ou de la sérotonine. Cet endocannabinoïde a aussi été retrouvé au niveau périphérique, dans le cœur et la rate. Il a été démontré que l'anandamide est un agoniste partiel de haute affinité du récepteur CB1, néanmoins son action pharmacodynamique est presque inexistante au niveau du récepteur CB2 (25).

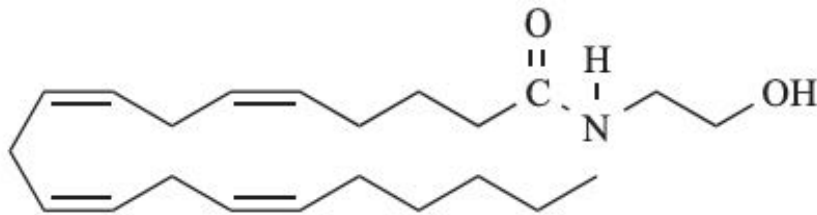


Figure 8 : Structure du N-arachidonyléthanolamide (AEA) = Anandamide

b) 2-arachidonoylglycérol (2-AG)

Comme l'anandamide, le 2-AG a été mis en évidence au niveau central et périphérique. Ses concentrations dans le cerveau peuvent être 170 fois supérieures à celles de l'anandamide. Il agit comme un agoniste entier au niveau des deux récepteurs cannabinoïdes avec une affinité faible à modérée (25).



Figure 9 : Structure du 2-arachidonoylglycérol

c) Biosynthèse et biodégradation

Les endocannabinoïdes sont synthétisés sur demande au niveau post synaptique par hydrolyse des lipides membranaires, suite à des stimuli tels que la dépolarisation post synaptique et l'activation des récepteurs muscariniques ou glutamatergiques. De plus, en raison de leur nature lipidique, ils ne peuvent être stockés dans des vésicules synaptiques.

Plusieurs voies de biosynthèse de l'anandamide ont été identifiées, mais la principale se fait par le clivage du précurseur membranaire, la N-arachidonoyl phosphatidyléthanolamine (NAPE) par une phospholipase D, la NAPE-PLD. Ensuite, l'anandamide va diffuser à travers la bicouche lipidique de façon passive ou active via le transporteur EMT. Elle sera rapidement dégradée par une aminohydrolase, la FAAH, en acide arachidonique et en éthanolamine (19) (Figure 10).

Le 2-AG est principalement synthétisé par l'hydrolyse du phosphatidylinositol en 1,2-diacylglycérol (DAG) par la phospholipase C (PLC), qui est ensuite transformé en 2-AG. Comme pour l'anandamide, il va diffuser de façon passive ou active via EMT. Par la suite, il sera dégradé en glycérol et en acide gras par la monoacylglycérol lipase (MAGL) (19) (Figure 10).

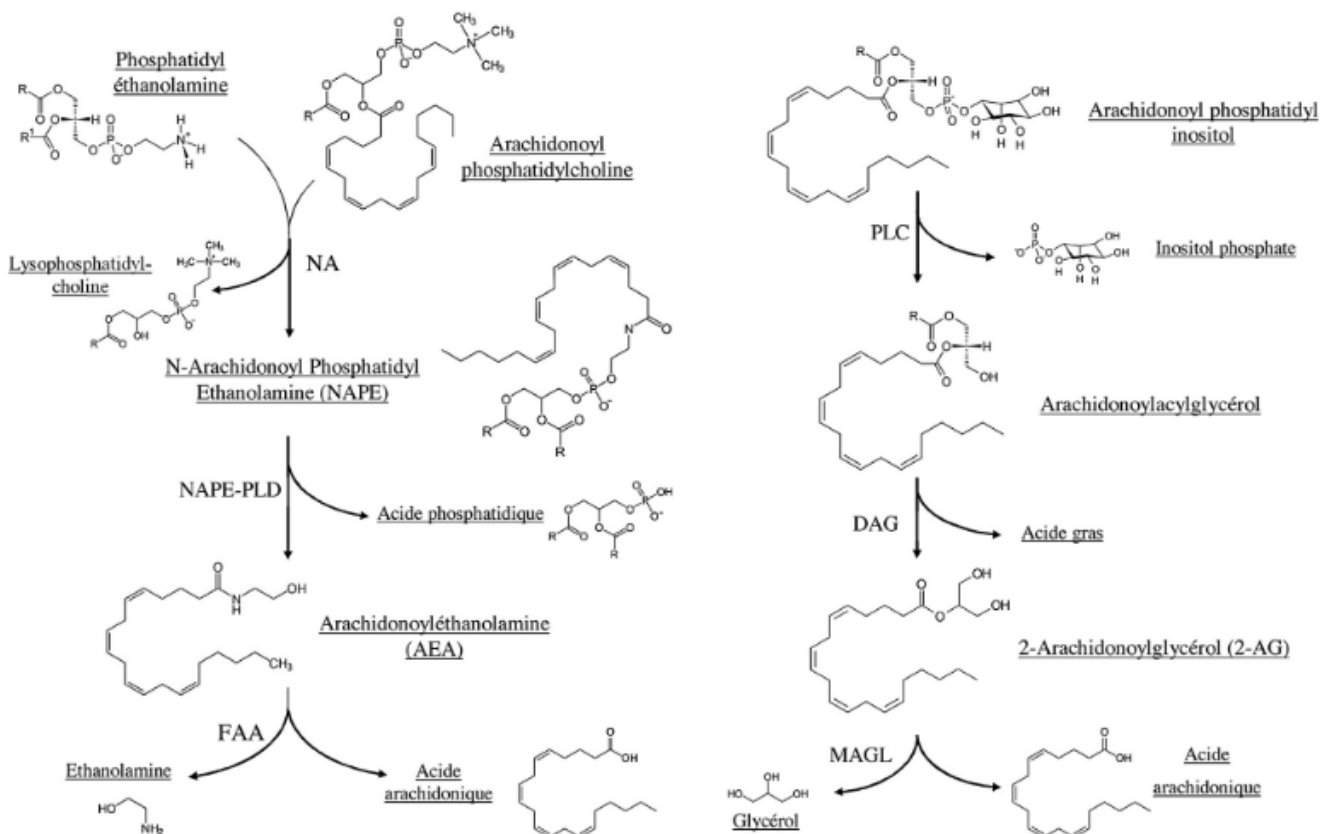


Figure 10 : Principales voies de biosynthèse et de biodégradation de l'anandamide et du 2-AG

d) Signalisation rétrograde

Ces ligands ne sont pas semblables aux neurotransmetteurs classiques. Effectivement, ils agissent par action rétrograde. En étant synthétisés à la demande au niveau des neurones post-synaptiques, puis libérés dans la fente synaptique, ils vont agir sur les récepteurs aux cannabinoïdes présents sur les neurones pré-synaptiques. Cette adaptation de leur propre activité va conduire à long terme à la modulation transitoire ou durable de la libération de neurotransmetteurs et permettre ainsi une plasticité neuronale (11).

2.2.2. *Les cannabinoïdes exogènes*

Les phytocannabinoïdes sont des ligands naturels, que nous retrouvons dans la plante *Cannabis sativa L.* Il s'agit de terpénoïdes constitués de 21 atomes de carbone. Il existe plusieurs dizaines de phytocannabinoïdes, mais les principaux sont le tétrahydrocannabinol (THC), le cannabinoïde (CBN) et le cannabidiol (CBD). Ils sont présents sous forme acide (R = COOH) dans la plante fraîche, puis en raison de leur instabilité, ils subissent une décarboxylation (R = H) lorsque la plante est chauffée ou lors de sa conservation (8).

Les cannabinoïdes de synthèse sont apparus dans les années 1970, lorsque les chercheurs commençaient à explorer le système endocannabinoïde et tentaient de développer de nouveaux traitements contre la douleur cancéreuse. Initialement développés comme agents thérapeutiques, ils sont rapidement apparus sur le marché des drogues illicites dans des produits nommés « Spice ». C'est un groupe de substance qui a pour but d'imiter les effets du THC afin de conserver les effets psychoactifs du cannabis. Depuis, leur diffusion n'a cessé de croître et leur nombre n'a fait qu'augmenter. Effectivement, les cannabinoïdes synthétiques représentent la plus grande classe de drogues détectée par le système d'alerte précoce de l'UE, mais aussi la plus suivie actuellement en Europe par l'EMCDDA. Plus de 169 nouveaux cannabinoïdes ont été signalés entre 2008 et 2016 (26).

a) Le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC)

Le delta-9-THC ou THC est le phytocannabinoïde le plus abondant dans la plante. Il est aussi le plus étudié, le plus connu et le principal responsable des effets psychoactifs chez l'homme. Le THC présente 4 isomères mais seul l'isomère (-)-trans est présent naturellement.

Le THC agit comme un agoniste partiel sur les deux récepteurs aux cannabinoïdes. Son action sur le récepteur CB1 semble responsable des effets psychoactifs caractéristiques du cannabis, tels que l'euphorie, la relaxation, les changements de perception, la dysphorie, l'anxiété et aussi les symptômes psychotiques. Depuis des années, le THC est présenté comme ayant des activités antalgique, anxiolytique, orexigène et antiémétique (1).

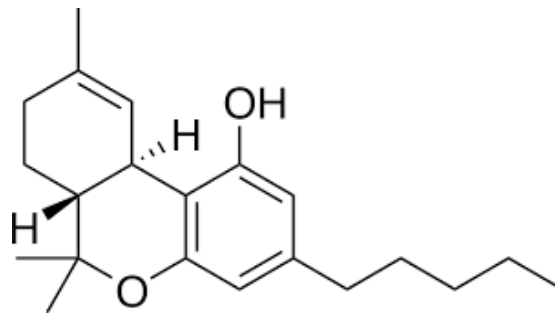


Figure 11 : Structure chimique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) = dronabinol

Le dérivé dronabinol est le dérivé synthétique du THC, le principe actif d'une spécialité pharmaceutique le Marinol®. Sous forme de voie orale, il est indiqué dans plusieurs pays notamment en France, aux Etats-Unis, en Afrique du Sud, au Canada et en Australie dans diverses indications : traitement des douleurs neuropathiques, glaucome, traitement et prévention des nausées et vomissements liés à la chimiothérapie, anorexie du patient atteint d'un Sida ou d'un cancer.

La nabilone (spécialité : Cesamet®), est un analogue synthétique du THC. Par voie orale, il est indiqué dans le traitement des vomissements et nausées associés à la chimiothérapie dans divers pays tels que l'Allemagne ou le Royaume-Unis, mais la spécialité n'est pas autorisée en France.

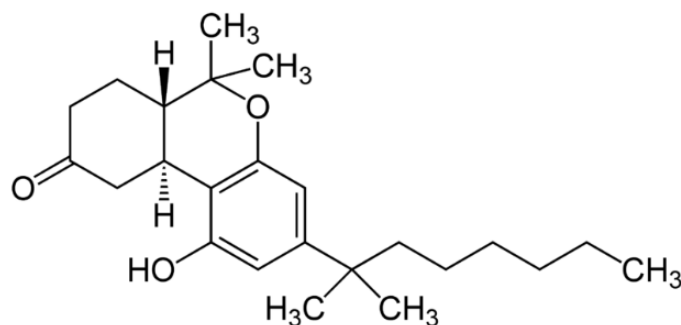


Figure 12 : Structure chimique de la nabilone

b) Le delta-8-tétrahydrocannabinol

Le delta-8-tétrahydrocannabinol est un analogue du THC. Il possède des activités semblables au delta-9-tétrahydrocannabinol mais ses effets psychotropes sont moindres. (1)

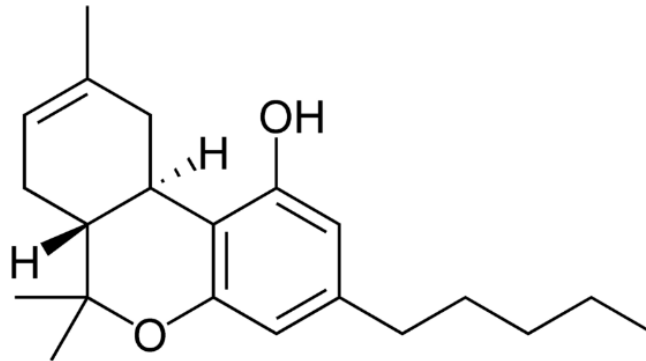


Figure 13 : Structure chimique du delta-8-tétrahydrocannabinol

c) Le cannabidiol (CBD)

On retrouve dans la structure du cannabidiol le noyau commun aux cannabinoïdes. Cependant, le CBD n'a pas d'action directe sur les récepteurs aux cannabinoïdes. En effet, il agirait comme un modulateur allostérique négatif non compétitif du récepteur CB1 et comme un agoniste inverse du récepteur CB2. Ainsi, le CBD ne produit pas les effets psychoactifs associés au THC, mais est présenté comme ayant des effets bénéfiques tels qu'anxiolytiques ou encore anticonvulsivant. De plus, des études suggèrent un rôle du CBD dans la diminution des effets indésirables du THC (1).

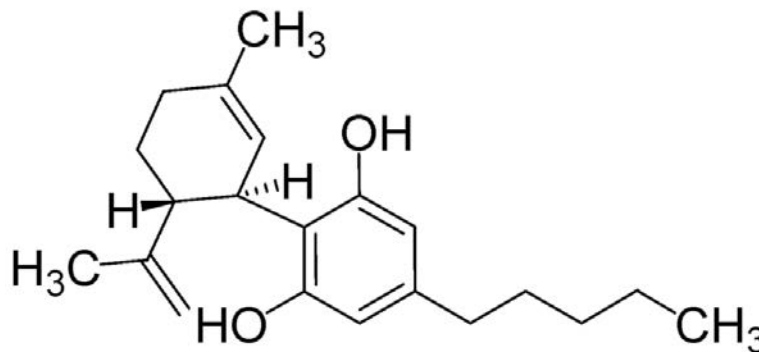


Figure 14 : Structure chimique du cannabidiol (CBD)

Deux spécialités pharmaceutiques contenant du CBD sont commercialisées, l'Epidiolex® et le Sativex®.

L'Epidiolex® est composé de CBD extrait de fleurs de cannabis, sous forme de solution buvable. Dans plusieurs pays, dont la France, cette spécialité est indiquée dans les épilepsies sévères et pharmaco-résistantes (syndrome de Lennox-Gastaut, syndrome de Dravet et sclérose tubéreuse de Bourneville).

Le nabiximols, commercialisé sous le nom Sativex®, est un mélange de deux extraits de *Cannabis sativa L.* correspondant à 27 mg de delta-9-THC et de 25 mg de CBD, administré par pulvérisation buccale. Il est utilisé pour le traitement des symptômes liés à la spasticité modérée à sévère due à la sclérose en plaques chez les adultes. Plusieurs pays autorisent sa commercialisation tels que le Royaume-Uni, l'Espagne, l'Italie, le Danemark, la Suisse, la Norvège, l'Autriche, le Liechtenstein, le Canada ou l'Israël. En France, malgré l'autorisation de mise sur le marché, il n'est toujours pas commercialisé par faute d'accord sur le prix entre le Comité économique des produits de santé et le laboratoire.

d) Le cannabinoïde (CBN)

Le cannabinoïde n'est pas présent dans la plante fraîche, il est issu de l'oxydation du THC et possède 10 % de son effet psychoactif. Ainsi sa structure est très proche de celle THC. C'est un agoniste partiel avec une faible affinité pour les récepteurs CB1 et CB2 (1).

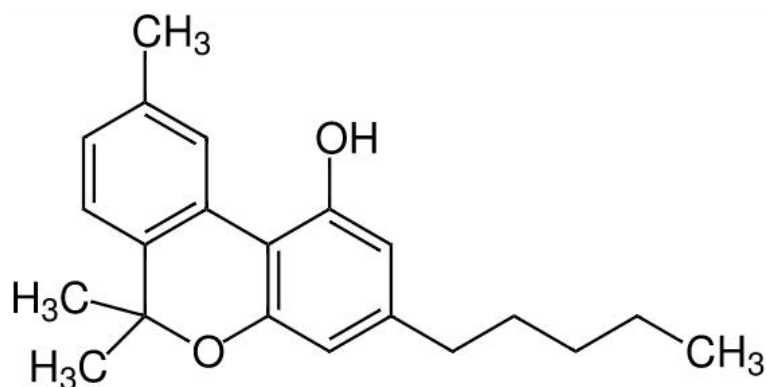


Figure 15 : Structure chimique du cannabinoïde

3. Intérêt potentiel du cannabis et de ses dérivés en thérapeutique

Les effets pharmacologiques des cannabinoïdes sur l'organisme sont très divers et non connus dans leur totalité. En effet, la pharmacologie des dérivés cannabinoïdes ne se limite pas aux récepteurs CB1 et CB2 : il existe une grande variété de cibles pharmacologiques qui expliquent la diversité des effets observés en clinique. De plus, les paramètres de liaison des cannabinoïdes à ces cibles diffèrent d'un cannabinoïde à l'autre. Ainsi, un large éventail d'applications thérapeutiques semble envisageable.

En France, trois spécialités pharmaceutiques à base de dérivés cannabinoïdes sont autorisées : le Sativex® (nabiximols), qui bénéficie d'une AMM mais n'est pas commercialisé, le Marinol® (dronabinol) qui fait l'objet d'une AAC et l'Epidiolex® (cannabidiol), accessible en officine depuis décembre 2022 au terme d'une AAC. Depuis mars 2021, l'ANSM a mis en œuvre une expérimentation du cannabis à usage médical en France, pour une durée de deux ans, prolongée d'un an en mars 2023. Les objectifs sont d'évaluer la faisabilité du circuit de mise à disposition pour les patients et de recueillir les premières données françaises sur l'efficacité et la sécurité de l'usage du cannabis dans un cadre médical. Les produits utilisés peuvent être délivrés dans les officines en France, ce sont des produits contenant du THC et/ou du CBD sous différents ratios et sous forme de sommités fleuries de cannabis à vaporiser pour inhalation ou d'huiles administrées par voie orale. Les indications thérapeutiques retenues sont :

- Certaines formes d'épilepsies sévères et pharmaco-résistantes,
- Certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ses traitements (douleur, fatigue, nausées/vomissement, troubles du sommeil, inquiétude, perte d'appétit et tristesse),
- Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapeutiques accessibles,
- Situations palliatives (douleur, fatigue, nausées/vomissement, troubles du sommeil, inquiétude, perte d'appétit et tristesse),
- Spasticités douloureuses des pathologies du système nerveux central.

3.1. Épilepsies sévères et pharmaco-résistantes

Les cannabinoïdes, notamment le cannabidiol, est le plus susceptible d'avoir des propriétés anticonvulsives. En effet, il est indiqué pour certaines formes d'épilepsies sévères. Les mécanismes exacts à travers lesquels le cannabidiol exerce son effet anticonvulsivant ne

sont pas identifiés. Néanmoins, nous savons qu'il ne l'exerce pas via l'interaction avec les récepteurs cannabinoïdes. Le cannabidiol réduit l'hyperexcitabilité des neurones en modulant le calcium intracellulaire via les récepteurs GPR55 et TRPV-1 ainsi qu'en modulant la signalisation induite par l'adénosine. De plus, par une interaction pharmacocinétique entre le clobazam et le cannabidiol aboutissant à l'augmentation de leurs métabolites actifs respectifs, il existe un potentiel anticonvulsivant additif chez les patients. Des études cliniques randomisées ont mis en évidence qu'en comparaison au placebo, le cannabidiol diminue la fréquence des crises convulsives chez les patients atteints du syndrome de Dravet mais aussi chez ceux atteints du syndrome de Lennox-Gastaut (27,29).

Depuis septembre 2019, l'EMA a octroyé une AMM à l'Epidiolex® (cannabidiol) une AMM dans l'indication du traitement adjuvant des convulsions liées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet en association avec du clobazam, chez les patients de 2 ans et plus après échec des traitements antérieurs et en association à au moins un traitement antiépileptique. (30) Une adaptation des posologies des co-médications, en particulier des doses du valproate de sodium et du clobazam, peut être nécessaire pour limiter des effets secondaires généraux (sommolence, asthénie). Une surveillance hépatique rapprochée est nécessaire. Le 20 avril 2021, l'Epidiolex ® a obtenu une extension d'AMM pour le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville chez les patients de plus de 2 ans et pharmaco-résistants (31).

Dans le cadre de l'expérimentation de l'ANSM, les critères d'inclusions spécifiques à l'indication de certaines formes d'épilepsie pharmaco-résistantes sont pour les adultes : une épilepsie sévère pharmaco-résistance, des crises focales avec rupture du contact avec ou sans généralisation, ou crises généralisées tonico-cloniques, la fréquence doit être de 4 crises ou plus par mois avec une absence d'intervalle libre de crises de plus de 21 jours et un échec d'au moins 5 médicaments antiépileptiques pour l'épilepsie focale et minimum 4 pour l'épilepsie généralisée. Pour les enfants, les épilepsies doivent être pharmaco-résistantes. Ceci inclut les syndromes épileptiques pharmaco-résistants, les épilepsies rares d'étiologies génétiques pharmacorésistances telles que le syndrome de Dravet, celui de Lennox-Gastaut ainsi que les encéphalopathies développementales et épileptiques pharmacorésistances comme la sclérose tubéreuse de Bourneville.

3.1.1. *Le syndrome de Dravet*

Le syndrome de Dravet, anciennement épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, est une épilepsie grave de l'enfant et d'origine génétique. Cette épilepsie débute avant l'âge d'un an par des crises épileptiques, soit tonico-cloniques, myocloniques ou d'absences, souvent déclenchées par de la fièvre. De durées variables, ces crises peuvent devenir continues, il s'agit alors d'un état de mal épileptique. Cet état est la complication majeure de l'épilepsie, il peut provoquer des séquelles en raison d'un manque d'oxygénation du cerveau et d'anomalies du rythme cardiaque. À terme, ce syndrome provoque un retard de développement et/ou des troubles de l'apprentissage qui s'intensifient avec le temps et évoluent vers un déficit intellectuel. Les enfants ont des difficultés de langage, une mauvaise coordination des mouvements et des troubles du comportement (32).

La prévalence estimée est de 1 sur 20 000 à 1 sur 40 000 naissances. Ce syndrome touche deux fois plus de garçons que de filles et est présent partout dans le monde. C'est une maladie sévère qui entraîne un décès prématuré dans 15 % des cas environ, les causes sont majoritairement liées à un état de mal épileptique, à une infection ou à un accident dû à une crise voire à une mort subite (32).

D'origine génétique, le syndrome de Dravet est dû dans près de huit cas sur dix à l'altération ou l'absence du gène SCN1A présent sur le chromosome 2. Ce gène est nécessaire à la fabrication de la sous unité alpha du canal sodium voltage-dépendant, qui lui-même permet le bon fonctionnement du cerveau en contribuant à la propagation de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre. Par conséquent, l'altération ou l'absence de ce gène entraîne une absence ou un mauvais fonctionnement du canal conduisant à des perturbations de la transmission de l'influx nerveux qui sont responsables des manifestations de ce syndrome (32).

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif et il est impossible de faire disparaître complètement les crises. Cependant, il est possible d'en réduire l'intensité et la fréquence. Le traitement de première ligne est le valproate de sodium. En seconde ligne, il peut être associé à des benzodiazépines (clobazam ou lorazépam) avec l'ajout ou non du stiripentol et seulement à partir de deux ans, du topiramate. La fenfluramine, qui a récemment obtenu une autorisation d'accès précoce, peut être proposée en association à d'autres médicaments antiépileptiques, à partir de l'âge de 2 ans. Les bloqueurs des canaux sodiques comme la carbamazépine, la

lamotrigine et la phénytoïne sont contre-indiqués. En effet, ces molécules majorent les effets délétères de la mutation provoquant une augmentation de la fréquence des crises et l'aggravation du déficit cognitif. Dans le cas d'échec des traitements médicamenteux, la stimulation du nerf vague et le régime cétogène sont des traitements de recours (33,34).

3.1.2. Le syndrome de Lennox-Gastaut

Le syndrome de Lennox-Gastaut est une encéphalopathie épileptique rare, sévère et précoce. Elle débute durant l'enfance entre 3 et 10 ans, généralement avant 8 ans. Ce syndrome est caractérisé par une triade de déficience intellectuelle, de multiples types des crises convulsives et d'anomalies typiques de l'électroencéphalographie. Parmi les différents types de crises, on retrouve fréquemment les absences atypiques, les crises myocloniques, toniques, atoniques ainsi que l'état de mal épileptique non convulsif. Ces crises sont à l'origine de poussées soudaines et incontrôlées d'activités électriques anormales dans le cerveau. Un retard de développement s'installe avec le temps et provoque régulièrement une déficience intellectuelle, des troubles cognitifs et des troubles psycho-comportementaux (35,36).

Diverses étiologies sont possibles, infection du système nerveux central, infarctus prénatal ou périnatal, troubles métaboliques, lésions traumatiques et malformations cérébrales comme une sclérose tubéreuse ou une dysplasie corticale (36).

La prévalence est de 1 à 5 sur 10 000 avec une légèrement prédominance chez les garçons. Ce syndrome représente entre 1 et 10 % des enfants épileptiques et entre 1 à 2% de l'ensemble des patients atteints d'épilepsie. Le pronostic n'est pas favorable, le taux de mortalité est quatorze fois plus élevé que dans la population générale en raison d'évènements liés à l'épilepsie tels que l'état de mal épileptique, la chute et la mort subite (36). Sur le long terme l'épilepsie peut s'améliorer, mais la disparation totale des crises est rare et au contraire les troubles mentaux et psychiatriques peuvent s'aggraver (37).

La prise en charge de ce syndrome est symptomatique et repose sur la diminution des fréquences et de l'intensité des crises. Cependant, il évolue très souvent vers une épilepsie « pharmaco-résistante ». Le valproate de sodium, associé ou non aux benzodiazépines est recommandé en première intention comme traitement anticonvulsivant. Il peut être associé à la lamotrigine et si nécessaire, il est possible de rajouter d'autres anti épileptiques tels que le

rufinamide à partir de 1 an, le topiramate à partir de 2 ans ou le felbamate à partir de 4 ans. En raison d'un risque d'aggravation des crises, la carbamazépine, la gabapentine, l'oxcarbazépine, la prégabaline, la tiagabine et la vigabatrine sont contre-indiqués. En cas d'échec des traitements médicamenteux, le régime cétogène et la stimulation du nerf vague sont des traitements de recours. La chirurgie palliative de type callosotomie est indiquée en dernier recours (34).

3.1.3. Sclérose tubéreuse de Bourneville

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie neurocutanée rare qui est caractérisée par des hamartomes qui touchent de nombreux organes dont principalement, la peau, les reins, le cerveau, les poumons, le cœur et les yeux. Ce sont des tumeurs bénignes constituées d'un mélange anormal d'éléments tissulaires normaux mais selon la localisation ou la taille le pronostic vital peut être mis en jeu. Les atteintes neurologiques sont sévères telles que les épilepsies précoces qui sont fréquemment pharmaco-résistantes. Des troubles neuropsychiatriques y sont associés, comprenant la déficience intellectuelle, le trouble de déficit de l'attention, les troubles du spectre autistique, les troubles psychiatriques, les difficultés scolaires et professionnelles puis les déficits neuropsychologiques (38,39).

Ce syndrome est dû à des mutations génétiques de *TSC1* (9q34) ou de *TSC2* (16p13.3) qui permettent la production de deux protéines hamartin et tubérine, qui en s'associant régulent la croissance et la prolifération cellulaire en inhibant la voie de signalisation mTOR. Si une de ces deux protéines est anormale ou absente, la formation du complexe est impossible ou inefficace provoquant une sur-activation de la voie mTOR et le développement de tumeurs bénignes (40). La transmission est autosomique dominante mais les mutations de novo sont majoritaires (38).

La prévalence de la sclérose tubéreuse de Bourneville est estimée à 1/6000 à la naissance. Son diagnostic se fait à tout âge. Il s'agit d'une maladie chronique qui va durer toute la vie. Avec l'âge et plus particulièrement chez l'adulte, la fréquence et la gravité des atteintes rénales et/ou pulmonaire peuvent augmenter et dans la plupart des cas les convulsions persistent. Les lésions cérébrales et rénales sont majoritairement responsables de la mortalité (38,39).

La prise en charge est multidisciplinaire avec un suivi clinique, le traitement des tumeurs, de l'épilepsie et des troubles neurologiques et psychiatriques. Ces dernières années, le développement des inhibiteurs de la voie mTOR a permis un traitement systémique de la maladie en restaurant l'action frénatrice de cette voie sur exprimée. Le sirolimus et son analogue synthétique l'évérolimus sont les deux inhibiteurs ayant l'indication. Pour l'épilepsie et les spasmes infantiles, le vigabatrin est indiqué en première intention. En cas d'échec un autre traitement anticonvulsivant, un régime cétogène, l'évérolimus et une stimulation du nerf vagal peuvent être utilisés (38).

3.2. Nausées et vomissements

Les récepteurs cannabinoïdes sont présents dans des zones cérébrales impliquées dans la survenue de nausées/vomissements, telles que l'*area postrema* et le noyau du tractus solitaire. Les cannabinoïdes exercent une activité antiémétique en inhibant les centres de contrôle du vomissement. Le blocage du récepteur cannabinoïde CB1 induit des vomissements, suggérant que l'activité antiémétique du cannabis résulte de la stimulation de ce récepteur. Néanmoins, le mécanisme exact reste incompris, une hypothèse serait la diminution du taux de certains neurotransmetteurs pro-émétiques comme la dopamine et la sérotonine (23).

Les nausées et vomissements sont un des effets indésirables très fréquents des chimiothérapies. L'origine est périphérique, ils sont dus à la toxicité directe des anti-cancéreux sur les cellules entérochromaffines du tube digestif. Leur destruction engendre la libération de sérotonine qui va activer les récepteurs 5-HT₃ sérotoninergiques du nerf vague. Une fois activé, celui-ci va venir stimuler le centre du vomissement situé dans le bulbe rachidien.

Plusieurs études cliniques ont démontré une efficacité du THC par rapport au placebo dans les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Une revue Cochrane a conclu que les médicaments à base de cannabis peuvent être utiles pour traiter les nausées et vomissements réfractaires induits par la chimiothérapie (41). Néanmoins, les limites méthodologiques des essais inclus limitent leurs conclusions et des recherches supplémentaires incluant les chimiothérapies actuelles et les nouveaux médicaments antiémétiques seraient susceptibles de modifier ces conclusions (27,28).

Dans le cadre de l'expérimentation en cours, le cannabis à usage médical peut être indiqué pour certains symptômes rebelles en oncologie, liés au cancer ou au traitement anticancéreux. Un des symptômes cibles sont les nausées et les vomissements. Dans ce cadre, le cannabis médical n'a pas de but curatif. Son intérêt est de soulager ces symptômes et de réduire les effets secondaires des chimiothérapies (44).

3.3. Troubles alimentaires

Il existe de nombreuses informations anecdotiques sur les effets du cannabis sur la prise alimentaire. Le système endocannabinoïde agit sur l'équilibre énergétique, le métabolisme du glucose et des lipides ainsi que le poids corporel. Il joue un rôle, au niveau des neurones du système mésolimbique, dans la prise d'aliments appétitifs de type sucrés ou gras (14).

Les patients atteints de cancer ou du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) sont fréquemment concernés par une perte d'appétit, voire d'anorexie et de cachexie, pouvant altérer leur qualité de vie et aggraver leur état général. En raison de ses propriétés orexigènes, le cannabis semblerait être une thérapeutique potentielle. En effet, la perte d'appétit en oncologie et en soins palliatifs est un des symptômes cibles dans le cadre de l'expérimentation française en cours.

D'autre part, des travaux ont mis en évidence les propriétés anorexigènes des antagonistes CB1. Le rimonabant, un antagoniste sélectif du récepteur CB1, avait obtenu une AMM en 2006 dans le traitement des patients obèses ou en surpoids avec facteurs de risque associés, tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie, en association au régime et à l'exercice physique. Cependant, il a été retiré du marché en 2008 en raison d'une balance bénéfice/risque défavorable, notamment lié à des symptômes suicidaires et dépressifs. (14)

3.4. Douleurs

Le système endocannabinoïde est impliqué dans la transmission de la douleur. Les récepteurs cannabinoïdes sont exprimés dans les zones responsables du contrôle de la douleur. De plus, les endocannabinoïdes sont souvent présentés comme des modulateurs de la

nociception. En effet, les agonistes cannabinoïdes ont montré un effet antinociceptif lors de tests de la douleur chez différents modèles animaux (43). L'activité analgésique se produit à différents niveaux : central, supra spinal (thalamus et substance grise) et périphérique. Elle n'est pas uniquement médiée par les récepteurs CB1 et CB2, mais plutôt par une interaction de diverses cibles moléculaires impliquées dans la nociception et selon les cas, activée soit de façon directe ou indirecte par les cannabinoïdes. Ces cibles incluent les TRPV1, les récepteurs opioïdes μ et κ , ou encore les voies noradrénergiques spinales.

À cet égard, l'administration de cannabinoïdes constitue une perspective thérapeutique dans la prise en charge de diverses formes de douleurs. Certains sont déjà indiqués notamment dans la prise en charge des douleurs chroniques, neuropathiques, musculosquelettiques, des spasmes douloureux de la sclérose en plaques ou d'autres maladies du système nerveux, ainsi que dans la fibromyalgie (43,45).

3.4.1. Douleurs neuropathiques réfractaires

La douleur neuropathique est la conséquence d'une réponse pathologique inadaptée du système nerveux à des "dommages" provenant de causes variées : chirurgie, lésion nerveuse, compression d'un nerf, perturbation ou traitement anormal des signaux de la douleur. Elle se caractérise par une douleur spontanée en l'absence de stimulus nocif, elle peut être continue (brûlure, froid douloureux) ou paroxystique (décharges électriques). Elle peut aussi être provoquée par des stimuli sensoriels (frottement, pression, froid ou chaud). La douleur neuropathique est associée à une perte sensorielle et à l'allodynie. D'après plusieurs revues, la prévalence globale dans la population générale se situerait entre 7 et 10 % (46).

Les douleurs neuropathiques sont difficiles à traiter efficacement, elles sont rarement sensibles aux antalgiques de palier 1 comme le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Selon l'étiologie, les traitements de premières intentions varient. Les médicaments qui possèdent une AMM spécifique pour la douleur neuropathique sont l'imipramine, l'amitryptiline, la clomipramine, la gabapentine, la pregabaline, la carbazépine et la duloxétine. Les opiacés sont recommandés après échec des traitements de première intention, en monothérapie ou en association. De même pour certains anesthésiques locaux tels que la lidocaïne et la capsaïcine (47). En complément des traitements pharmacologiques, la

kinésithérapie et la mobilisation sont nécessaires. D'autres approches non médicamenteuses sont possibles, telles que la neuromodulation par stimulation électrique transcutanée, la stimulation magnétique transcrânienne et la stimulation électrique de la moelle épinière (48).

Le Marinol ® (dronabinol) possède une ACC dans l'indication des douleurs neuropathiques centrales et périphériques, après échec des traitements de première ou deuxième ligne. La prescription est réservée aux médecins exerçant dans un centre anti-douleur (49).

Dans le contexte de l'expérimentation de l'ANSM, le cannabis thérapeutique peut être indiqué dans la douleur neuropathique périphérique ou centrale probable ou définie selon les critères internationaux. Ceci englobe les douleurs neuropathiques sciatiques chroniques, polyneuropathies, douleurs fantômes, douleurs des blessés médullaires, post traumatiques, post chirurgicales, etc (44,50).

3.4.2. Spasticités douloureuses des pathologies du système nerveux central

La spasticité est un symptôme fréquent chez les patients atteints de lésions du système nerveux central, notamment dans le cadre de la sclérose en plaques, d'une lésion médullaire, de la survenue d'un accident vasculaire cérébral ou encore d'une paralysie cérébrale. Définie par Lance dans les années 1980, « la spasticité est un désordre moteur caractérisé par une augmentation dépendante de la vitesse du réflexe tonique d'étirement, associé à des réflexes ostéotendineux augmentés, provenant d'une hyperexcitabilité du réflexe d'étirement et constituant une des composantes du syndrome du motoneurone supérieur » (51). Des causes aggravantes (infections, stress, lithiase urinaire...) nommées épines nociceptives, accentuent la symptomatologie. La spasticité induit une hypertonie et peut être à l'origine de spasmes et de douleurs provoquant une invalidité fonctionnelle des membres. Ainsi, la spasticité va avoir des impacts sur la vie quotidienne des personnes atteintes, à la fois physiques ainsi que psychologiques, en particulier une perte de l'estime de soi, l'anxiété et la dépression.

Dans le monde, plus de 12 millions de personnes sont concernées par des troubles spastiques. Parmi les personnes ayant eu un accident vasculaire cérébral, 38% souffrent de spasticité dans l'année suivante. Environ 62% des blessés médullaires en sont atteints, 84% des patients atteints de sclérose en plaques dont 34 % ayant une spasticité avec un impact quotidien (48,49).

La stratégie thérapeutique de la spasticité repose essentiellement sur des traitements non médicamenteux : kinésithérapie, ergothérapie, auto-rééducation, chirurgie et appareillage. Dans certains cas, comme lorsque la spasticité est gênante, un traitement médicamenteux anti-spastique peut être envisagé. Les médicaments recommandés sont la toxine botulinique de type A, le baclofène par voie orale ou intrathécal et la tizanidine. Alcool et phénol sont utilisés hors AMM (54).

Depuis janvier 2014, le Sativex ® (nabiximols) est indiqué dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère dus à une sclérose en plaques chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial.

Dans le cadre de l'expérimentation française, le cannabis médical est utilisé dans la spasticité de la sclérose en plaques pour les patients ayant une spasticité douloureuse non insuffisamment améliorée par un ou plusieurs traitements anti-spastiques classiques. Il est aussi indiqué pour la spasticité douloureuse liée à d'autres pathologies du système nerveux central : blessés médullaires, atteintes de la moelle épinière et pathologies cérébrales (55).

3.4.3. Douleurs en soins palliatifs et en oncologie

La douleur rebelle est l'un des symptômes les plus fréquents en phase palliative. Les médicaments utilisés dans cette indication sont les analgésiques opioïdes dont la méthadone. Certains médicaments sont utilisés hors AMM, comme la kétamine et la lidocaïne. D'autres médicaments sont envisageables, dont des médicaments antidépresseurs ou antiépileptiques pour les douleurs neuropathiques, l'anesthésie périphérique, voire la destruction localisée d'un nerf (56). Pour les autres symptômes fréquemment rencontrés, des traitements symptomatiques peuvent être proposés comme les benzodiazépines en cas d'anxiété et de dyspnée, les antiémétiques pour les nausées-vomissements, les corticoïdes en cas d'anorexie.

Au cours de l'expérimentation de l'ANSM, le cannabis médical est indiqué en cas de situation palliative exclusive, soit sans association de traitements spécifiques et sans critère pronostique prédéterminé. De même, il est indiqué pour la douleur liée au cancer ou à ses métastases ou aux traitements anticancéreux. Cette douleur doit être résistante à un traitement

adapté dont au moins un opioïde fort visant la composante nociceptive ou bien que les effets indésirables du traitement soient mal supportés (45,53).

3.5. Maladies inflammatoires

Les cannabinoïdes pourraient moduler les réponses immunitaires au cours de l'inflammation. Leurs effets immunomodulateurs ont été étudiés dans de nombreux modèles animaux de maladies tels que la sclérose en plaques, le diabète, le choc septique ou la polyarthrite rhumatoïde. Les résultats des études animales montrent que les cannabinoïdes exercent leurs propriétés immunomodulatrices, notamment par le biais du récepteur CB2, de quatre façons : induction de l'apoptose, suppression de la prolifération cellulaire, inhibition de la production de cytokines/chimiokines pro-inflammatoires et augmentation des cytokines anti-inflammatoires et enfin induction des cellules T régulatrices.

Cela suggère que les stratégies thérapeutiques visant à moduler la signalisation du récepteur CB2 pourraient être intéressantes dans diverses pathologies inflammatoires, y compris en oncologie (16). Néanmoins, aucune spécialité ne possède d'AMM pour ces indications en France.

3.6. Maladies neurologiques

Il existe de plus en plus de preuves que le système cannabinoïde régulerait les processus neurodégénératifs tels que la production excessive de glutamate, l'activité microgliale, le stress oxydatif et la neuroinflammation (57). La neurodégénérescence est une caractéristique commune à la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la chorée de Huntington, ou la sclérose latérale amyotrophique. Ceci a suscité un intérêt pour l'utilité clinique des cannabinoïdes dans un possible ralentissement de la neurodégénérescence de ces maladies (57). De nombreux travaux sont en cours, mais il n'existe pas à ce jour de spécialité pharmaceutique autorisée en France dans ces indications (57).

PARTIE II : REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

1. Objectif principal

L'objectif de cette revue systématique était de caractériser, par l'identification des essais cliniques randomisés comparatifs puis l'analyse de leurs résultats, la balance bénéfice/risque du cannabis et des cannabinoïdes utilisés dans un contexte thérapeutique.

Notre définition du cannabis et de ses dérivés incluait les préparations issues de différentes parties de la plante brute, les extraits, et les cannabinoïdes, que ces derniers soient isolés de la plante ou obtenus par synthèse.

Les questions auxquelles notre revue cherchait à apporter des éléments de réponse étaient :

- Dans quelles pathologies l'efficacité du cannabis ou de ses dérivées a-t-elle été évaluée ?
- Le cannabis et ses dérivés sont-ils potentiellement efficaces dans ces différentes pathologies ?
- Quel est le niveau de preuve scientifique des résultats obtenus ?

Afin de ne pas se restreindre aux principales indications thérapeutiques citées précédemment, nous avons inclus tous les types d'indications et/ou maladies.

2. Matériel et méthode

2.1. Protocole et enregistrement

La revue systématique de la littérature a été réalisée en accord avec les recommandations méthodologiques internationales de l'EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research) Network, selon les recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (58,59).

De plus, le protocole a été enregistré dans le registre PROSPERO de l'Université de York. Le numéro d'identification est le CRD42019111443.

2.2. Critères de sélection

2.2.1. *Critères d'inclusion*

a) Types d'études

Les essais cliniques randomisés, contrôlés, rédigés en anglais ou en français, qui fournissent une mesure de l'efficacité de la plante de cannabis, des extraits préparés à partir de celle-ci ou de toute préparation à base de cannabinoïdes chez n'importe quel sujet étaient éligibles à l'inclusion. Ils doivent indiquer explicitement le protocole de l'essai, les critères d'éligibilité des participants et une définition claire des objectifs. Tous les types de critères de jugement étaient éligibles à l'inclusion. Le cannabis ou les cannabinoïdes thérapeutiques pouvaient être comparés à des témoins de toute nature. Il n'y avait aucune restriction quant à l'indication thérapeutique. Les publications qui ne fournissaient pas de résultats originaux issus d'essais contrôlés randomisés n'ont pas été prises en compte.

b) Population cible

Nous n'avons appliqué aucune restriction à la population cible. Les sujets ont été inclus sans restriction sur leurs caractéristiques socio-démographiques, ils devaient avoir participé à un essai contrôlé randomisé sur le cannabis ou les cannabinoïdes dans un but thérapeutique.

c) Période d'étude

Les articles et essais cliniques rendus accessibles entre le 01/01/2012 et le 01/01/2022 sur les bases de données exploitées étaient éligibles à l'inclusion.

2.2.2. *Critères d'exclusion*

Les études portant sur les volontaires sains et sans but thérapeutique étaient exclues. De même pour les essais non randomisés et/ou non comparatifs. Les travaux de recherche fondamentale portant sur le système endocannabinoïde, les études expérimentales, les revues de la littérature avec ou sans méta-analyse, les commentaires d'articles, lettres à l'éditeur, protocoles d'essais cliniques et tout autre article ne rapportant pas des résultats d'essais cliniques originaux ont également été exclus de l'analyse.

2.3.Sources d'information et équations de recherche

La base de données internationale qui a été utilisée pour cette revue de la littérature est MEDLINE via son moteur de recherche PubMed. Ces données ont été complétées par une recherche des essais cliniques enregistrés sur le site ClinicalTrials.gov.

Une équation de recherche a été élaborée pour notre requête PubMed. En raison d'une utilisation non systématique par les revues, les termes subjectifs de titre (MeSH, Medical Subject Headings) ont été exclus de cette équation afin de ne pas limiter le nombre d'articles identifiés. Ainsi, elle a été élaborée avec des mots-clés en lien avec le cadre de notre étude combinés au moyen d'opérateurs booléens (and/or). De plus, la recherche de certains mots-clés s'est limitée au titre et au résumé, voire uniquement au titre. Un filtre sur les dates de publication a été appliqué pour ne sélectionner que les articles publiés sur la période cible, soit du 01/01/2012 au 01/01/2022.

La recherche des essais cliniques sur le site ClinicalTrials.gov a été réalisée par l'application de plusieurs filtres afin de ne sélectionner que les études interventionnelles de phase 2,3 ou 4 avec des résultats postés entre le 01/01/2012 et le 01/01/2022. En addition, selon la même méthode que pour PubMed, nous avons élaboré puis appliqué une équation dans le champ de recherche « intervention ».

L'extraction des données a été réalisée le 25 mai 2022 pour la base de données MEDLINE, et le 26 août 2022 pour le registre ClinicalTrials.gov.

Équation de recherche (MEDLINE)

```
((clinical trial*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract])) OR (RCT[Title/Abstract])  
  
AND ((comparison[Title/Abstract]) OR (compared[Title/Abstract]) OR  
(controlled[Title/Abstract]) OR (control[Title/Abstract]) OR (randomized[Title/Abstract])  
OR (double blind[Title/Abstract]))  
  
AND ((cannabis[Title]) OR (cannabinoids[Title]) OR (marijuana[Title]) OR  
(marihuana[Title]) OR (hashish[Title]) OR (hemp[Title]) OR (bhanga[Title]) OR  
(ganja[Title]) OR (tetrahydrocannabinol[Title]) OR (thc[Title]) OR (cannabidiol[Title]) OR  
(cbd[Title]) OR (nabilone[Title]) OR (dronabinol[Title]) OR (nabiximols[Title]) OR  
(sativex[Title]) OR (epidiolex[Title]) OR (marinol[Title]) OR (cesamet[Title]) OR  
(levonantradol[Title]) OR (tetrahydrocannabivarin[Title]))
```

Équation de recherche (ClinicalTrials.gov)

Cannabis Or Cannabinoids OR Marijuana OR Hashish OR Tetrahydrocannabinol OR THC OR Cannabidiol OR CBD OR Nabilone OR Dronabinol OR Nabiximols OR Sativex OR Epidiolex OR Marinol OR Cesamet OR levonantradol OR Tetrahydrocannabivarin
--

2.4. Procédure de sélection des publications

Afin de sélectionner les publications, Émilie Jouanjus (EJ) et moi-même (PS) avons passé en revue les publications obtenues suite à l'extraction, de façon indépendante et en aveugle. Cette sélection a été faite conformément aux critères d'inclusions et d'exclusions afin de sélectionner les études pertinentes à inclure et rejeter celles qui ne répondent pas aux exigences.

Une première sélection a été faite par lecture des titres et résumés des publications, puis dans un second temps à partir du texte intégral. La sélection finale a été faite par mutualisation des résultats des deux évaluateurs puis consensus. Tout désaccord a été résolu par discussion, ou par un troisième chercheur, Maryse Lapeyre-Mestre (MLM) en cas de désaccord persistant. Une feuille de calcul Microsoft® Excel a été utilisée pour enregistrer les décisions prises par les examinateurs à chaque étape de la sélection.

De plus, nous avons convenu de la possibilité d'ajouter manuellement des études pouvant ne pas ressortir au cours de nos requêtes mais que nous avons jugé importantes au regard de l'objectif de notre revue.

2.5. Synthèse des données recueillies

Un tableau a été réalisé afin de recueillir les données relatives aux essais cliniques inclus. Ces derniers pouvaient avoir fait l'objet d'une publication scientifique, être enregistrés sur le registre ClinicalTrials.gov, ou les deux. Dans le cas de publications scientifiques, nous avons extrait : le titre de l'article, le nom du premier auteur, l'année de publication. Pour les essais non publiés, nous avons enregistré le titre, le nom de l'investigateur principal et la période de réalisation de l'essai clinique. . Pour l'ensemble des essais cliniques inclus, nous avons, de plus, extrait le pays d'origine, l'objectif principal de l'essai, l'indication thérapeutique étudiée, le schéma et la durée de l'essai, la taille de l'échantillon, les informations liées aux participants (âge, pathologie), le type de cannabinoïde (nom, dosage, voie d'administration), le ou les critères de jugement principaux voire secondaires dans certains cas, et les résultats associés.

Les études incluses ont été regroupées par indication dans un tableau plus synthétique. Les deux tableaux ont été réalisés à l'aide de feuilles de calcul Microsoft® Excel.

3. Résultats

3.1. Sélection des études

Un total de 1 206 publications a été sélectionné par les équations de recherche dans la base de données PubMed et le registre ClinicalTrials.gov. Après la suppression des doublons et une première sélection, le nombre de publications retenues était de 158. Parmi celles-ci, 9 ont été exclues selon nos critères d'inclusion et d'exclusion (Figure 17). De plus, quatre études ont été ajoutées manuellement puis évaluées pour leur éligibilité, parmi lesquelles deux ont été sélectionnées. Au final, nous avons inclus 121 essais cliniques. (Figure 17) L'ensemble des données relatives à ces essais cliniques sont synthétisées dans les tableaux disponibles en annexes 2 et 3.

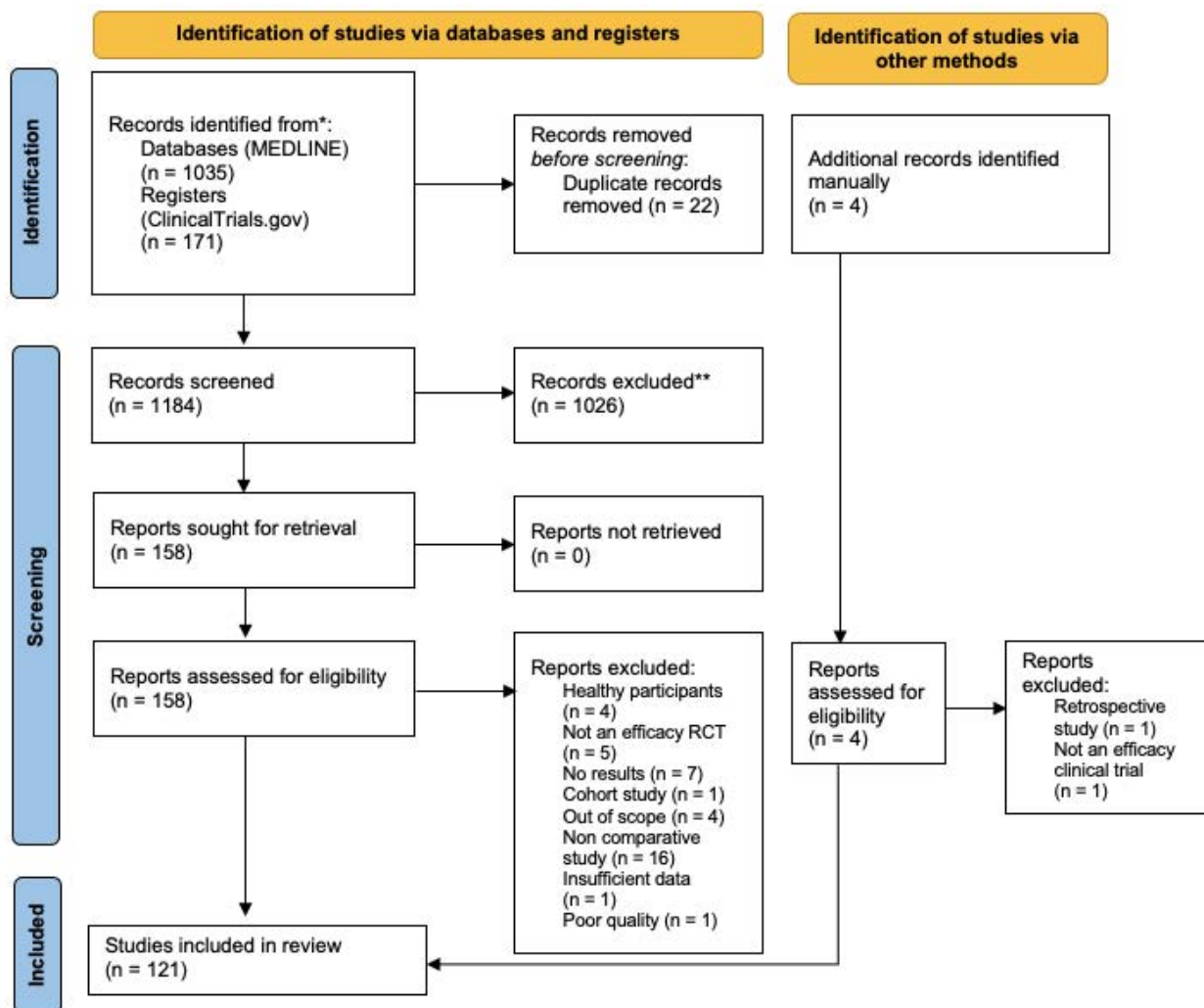


Figure 16 : Diagramme de flux du processus d'inclusion

3.2. Description générale des articles retenus pour la revue

Le nombre d'essais cliniques publiés dans la littérature scientifique a graduellement augmenté pendant la période d'étude, atteignant 17 en 2021 (Figure 18).

Dans l'ensemble, 113 essais cliniques randomisés (incluant au total 9 823 participants) ont été retenus pour l'analyse qualitative. De plus, les résultats de 3 analyses en sous-groupes et 5 analyses post-hoc, chacune associée à un essai princeps (lui-même inclus), ont également été analysées.

Pour la plupart, les études ont été réalisées contre placebo (n= 109/113, 96,5%), et seulement 4 contre des comparateurs actifs :

- amisulpride versus cannabidiol dans la schizophrénie (Leweke, NCT00628290, 2012, Germany) (60),
- ibuprofène versus nabilone dans le traitement des maux de tête liés à la surconsommation de médicaments (Pini, 2012, Italy) (61),
- tabac versus cannabidiol chez des patients psychotiques avec un trouble du tabagisme (Kock, NCT04700930, 2021, Switzerland) (62),
- thérapie comportementale cognitive + nabilone versus nabilone seule dans les troubles obsessionnels compulsifs (NCT02911324, 2016-2019, US) (63).

La pathologie la plus représentée était la sclérose en plaques avec 2 642 participants (15 RCTs) souffrant de troubles liés, à savoir : la spasticité (9 RCTs, 1 768 participants), les douleurs neuropathiques (5 RCTs, 739 participants) ou l'incontinence (1 RCTs, 135 participants). Les douleurs liées au cancer étaient les secondes pathologies les plus fréquentes, avec 1 539 participants (5 RCTs), suivies par les épilepsies pharmaco-résistantes avec 938 participants (5 RCTs) : syndrome de Dravet (2 RCTs, 318 participants), syndrome de Lennox-Gastaut (2 RCTs, 396 participants) et sclérose tubéreuse de Bourneville (1 RCT, 224 participants). Ensuite, nous avons l'addiction avec 849 participants souffrant de dépendance à une ou plusieurs substances : cannabis (11 RCTs, 560 participants), opioïdes (3 RCTs, 130 participants), cocaïne (1 RCT, 78 participants), cocaïne et crack (1 RCT, 31 participants) et héroïne (1 RCT, 50 participants). L'ensemble des autres pathologies est détaillé dans le tableau disponible en annexe 3.

Au sujet des cannabinoïdes testés, 49 essais cliniques ont étudié l'efficacité du mélange équimolaire de THC et CBD désigné sous la dénomination « nabiximols » (n=30; extrait de cannabis: n=19). Le THC a été étudié dans 33 RCTs et le CBD, dans 31. (Figures 19 et 20).

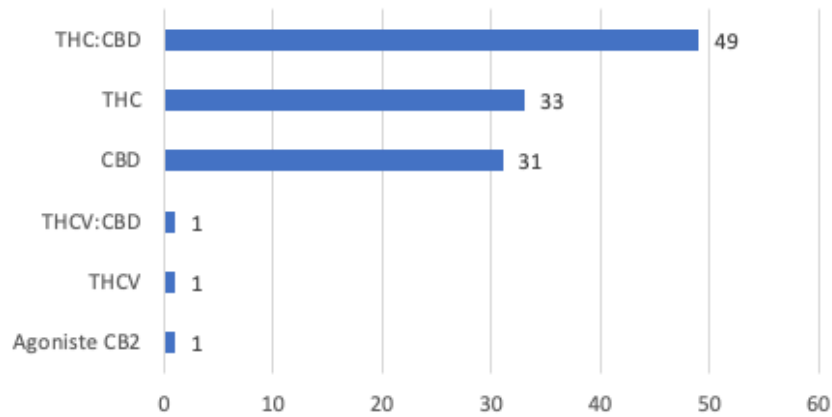


Figure 17 : Nombre d'essais cliniques selon le type de cannabinoïde évalué

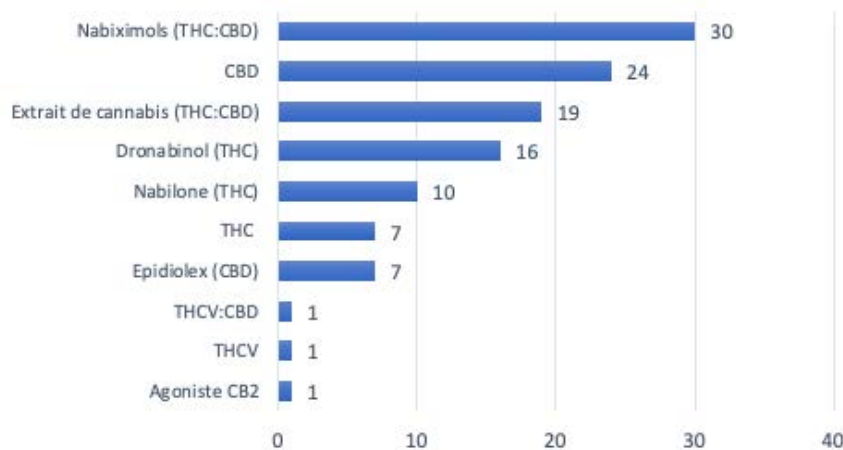


Figure 18 : Nombre d'essais cliniques selon les différents cannabinoïdes (détaillés) utilisés

3.3. Résultats des études individuelles

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence sur le critère principal (ou l'ensemble des critères principaux) en faveur du cannabinoïde évalué par rapport au comparateur, dans 33 des 121 études incluses. Ces études concernaient l'épilepsie réfractaire (cannabidiol, 7 études avec des résultats significatifs sur un total de 7 inclus), la spasticité liée à la SEP (nabiximols ou extrait de cannabis, 5/11), la douleur neuropathique (nabiximols ou

extrait de cannabis, 6/17), les douleurs (cannabidiol ou extrait de cannabis ou nabiximols ou extrait de THC, 3/14), la démence (nabilone, 1/4), la maladie de Parkinson (nabilone, 1/4), l'addiction (cannabidiol ou nabiximols, 4/18), l'insomnie (extrait de cannabinoïdes 1/1), les CINV (extrait de cannabis, 1/2), l'anorexie (dronabinol, 1/4), la maladie de Crohn (extrait de cannabis, 1/3), la colite ulcéreuse (extrait de cannabis, 1/2) et l'apnée obstructive du sommeil (dronabinol, 1/1).

Au total, 17 études ont rapporté des résultats contradictoires en ce qui concerne les mesures des critères coprimaires à savoir un résultat statistiquement significatif en faveur du cannabinoïde évalué tandis que l'autre ne retrouvait pas de différence. Les pathologies concernées étaient : l'addiction (2/18 études incluses), la schizophrénie et trouble apparentés (cannabidiol, 1/5), le stress post traumatique (nabilone, 1/2), la maladie de Parkinson (cannabidiol, 2/4), la spasticité liée à la SEP (nabiximols, 1/11), la douleur neuropathique (nabilone ou cannabidiol ou nabiximols, 3/17), les douleurs (thoraciques d'origine non cardiaque, dronabinol, 1/14 et douleurs chroniques liées à la fibromyalgie, extrait de cannabis, 2/14), les maux de têtes liées à la surconsommation de médicament (nabilone, 1/1), la douleur liée au cancer (nabiximols, 1/5), les CINV (nabiximols, 1/2), la survie dans le cadre d'un cancer (nabiximols, 1/1) et l'anorexie (dronabinol, 1/4). De plus, un essai a donné des résultats contradictoires sur le critère primaire selon le type d'extrait de cannabis utilisé dans la douleur (chronique), la différence contre le placebo était significative pour 1 mg de THC et non pour 0,5. Enfin, des résultats contradictoires ont également été retrouvés dans une étude en fonction de l'association ou non du cannabidiol à l'aspartate dans la dermatite atopique.

Pour 12 études, les résultats obtenus sur le critère de jugement principal n'ont fait l'objet d'aucune comparaison statistique ce qui n'a pas permis de les interpréter. Deux essais avaient eux aussi des résultats difficilement exploitables en raison d'un nombre élevé de critères coprimaires et avec des résultats contradictoires sur chacun d'eux, rendant toute interprétation difficile.

Trois essais ayant évalué l'efficacité potentielle du nabiximols dans différentes indications avaient des critères primaires portant sur les effets indésirables du traitement (essais de sécurité). Les deux premiers se sont intéressés à l'apparition d'effets indésirables du nabiximols utilisé dans le cadre de l'addiction au cannabis : aucune différence significative entre les groupes n'a été mise en évidence et aucun effet indésirable grave n'a été observé. Le

troisième de ces essais cliniques visait à estimer l'incidence et à la sévérité des effets indésirables du nabiximols sur la survie dans le cadre d'un cancer. L'incidence de la totalité des effets indésirables était similaire entre les deux groupes. Les vomissements, les étourdissements, les nausées et la fatigue étaient les plus fréquemment observés. Néanmoins, le groupe actif (n=4/12) présentait en fréquence plus d'effets indésirables graves que le groupe placebo (n=2/9).

Un essai portant sur l'extrait de cannabis dans l'addiction au cannabis avait parmi ses critères coprimaires la mesure de la fréquence cardiaque moyenne, cependant malgré le fait que les résultats semblent similaires entre les deux groupes, aucune comparaison statistique n'était disponible. De même, un autre essai pour la même indication et sur l'extrait de cannabis évaluait les effets cardiovasculaires, mais aucun résultat n'était disponible sur ce critère.

4. Discussion

4.1. Résultats principaux

Les 113 essais cliniques randomisés, contrôlés, mais aussi les 3 analyses en sous-groupes et les 6 analyses post-hoc inclus dans cette revue systématique ont évalué l'efficacité d'extraits de cannabis ou de dérivés cannabinoïdes dans 33 indications différentes. Aucun n'a étudié les effets du cannabis lui-même. Trente-trois essais cliniques ont mis en évidence une différence statistiquement significative entre le cannabinoïde étudié et le comparateur (en faveur du cannabinoïde) sur le critère de jugement principal évalué. L'indication avec le plus grand nombre d'essais ayant mis en évidence cette différence a été l'épilepsie réfractaire, avec le cannabidiol, pour sept RCTs sur sept inclus. Notre travail souligne que la sclérose en plaques a été la pathologie la plus étudiée ces dernières années et que le mélange THC:CBD (nabiximols) a été le type de cannabinoïde le plus étudié.

4.2. Limitations et forces de la revue

Les deux sources de données utilisées pour notre revue sont des ressources scientifiques importantes et reconnues. La requête sur ClinicalTrials.gov semblait essentielle pour limiter le phénomène de biais de publication, étant donné que les essais contrôlés randomisés qui ne mettent pas en évidence une supériorité du cannabis ou des cannabinoïdes sont plus susceptibles

de ne jamais être publiés. Néanmoins, il existe des limites liées aux sources de données et à nos requêtes. En effet, nous avons pu passer à côté de certaines publications pourtant éligibles en raison de notre choix méthodologique de restreindre notre recherche à seulement deux sources de données, ou encore du d'avoir restreint la recherche de certains mots-clés aux titres et abstracts. . De plus, la définition d'une période limitée à 10 ans (2012-2021) pour la recherche documentaire, au cours de laquelle les résultats ont été publiés sur ClinicalTrials.gov ou publiés sous la forme d'un article scientifique, peut aussi avoir limité les résultats. Ce choix était arbitraire mais justifié par le choix d'axer notre revue sur les données les plus récentes.

Nous avons choisi de nous concentrer sur les essais cliniques contrôlés et randomisés afin d'obtenir le niveau de preuve scientifique le plus élevé possible. Malgré ces critères de sélection, 46,3 % des études incluses (56/121) n'ont pas réussi à mettre en évidence une différence statistiquement significative en faveur du cannabinoïde étudié dans au moins un des résultats du ou des critères primaire ou coprimaires. Cependant, nous n'avions pas défini un nombre minimum de participants et en statistique, l'absence de signification peut résulter d'une faible puissance et pas nécessairement d'une absence de différence.

Enfin, il est difficile d'aborder les questions de sécurité à travers les essais contrôlés randomisés. Effectivement, malgré leurs forces méthodologiques, les essais cliniques présentent aussi d'importantes limites : un trop petit nombre de patients ainsi qu'une durée trop brève empêchant de mettre en évidence les effets indésirables peu fréquents, voire rares et retardés. De plus, cette courte durée n'est pas cohérente avec l'usage des médicaments pour des pathologies qui en pratique nécessiteront un traitement à long terme, parfois à vie. De même que les RCTs sont trop simples et trop étroits car ils n'incluent que rarement des patients polymédiqués et souffrant d'autres pathologies que celle étudiée, pourtant ceci est très loin de la réalité, au contraire les médicaments seront prescrits à tous types de malades mais aussi pour des indications divergentes de celle de l'AMM. Pour finir, l'âge des patients est souvent moyen, excluant les personnes âgées ou les enfants (64). Ainsi, malgré une bonne capacité des essais cliniques à détecter les effets indésirables fréquents et précoces, les études pharmaco-épidémiologiques sont indispensables pour compléter le profil d'effets indésirables et de sécurité d'un médicament. Il serait intéressant de pouvoir disposer de résultats sur l'évaluation aussi bien de l'efficacité que des effets indésirables associés à l'utilisation du cannabis ou de ses dérivés dans les conditions de « vraie vie ». Cela a par exemple été le cas dans une étude de cohorte canadienne réalisée à partir de l'exploration des données du registre des patients sous

cannabis médical, dans l'objectif d'évaluer le risque cardiovasculaire associé à cette exposition (65).

4.3. Limites et forces des essais cliniques inclus

Malgré la sélection d'essais contrôlés_randomisés, les études incluses dans cette revue systématique de la littérature présentent des limites. Pour revenir à ce qui a été dit précédemment sur le fait qu'une faible puissance puisse entraîner une absence de significativité statistique, nous pouvons noter que près des trois quarts (73.45%, 83/113) des RCTs inclus comptaient moins de cent participants et parmi eux, 35 (soit 42,2%, 35/83) ont mis en évidence une supériorité statistiquement significative des cannabinoïdes dans au moins un des résultats du ou des critères principaux évalués.

Pour certaines études, il était difficile d'interpréter les résultats. Effectivement, nous avons été confrontés à l'absence de comparaisons statistiques ou alors à un nombre trop important de critères d'évaluation rendant l'interprétation impossible. C'est d'autant plus regrettable que plusieurs de ces études étaient bien conçues, avec des critères de jugement pertinents et des résultats intéressants.

Sur la totalité des essais sélectionnés, seulement quatre comparaient les cannabinoïdes à un comparateur actif. Même si la comparaison contre un placebo permet de mesurer l'effet réel du médicament, le comparateur actif peut quant à lui permettre une comparaison avec la pratique.

Dans les essais cliniques randomisés portant sur des médicaments psychoactifs, notamment à base de cannabis, la conservation du double aveugle peut s'avérer compliquée en raison des effets du traitement actif difficilement dissimulables par rapport à ceux du placebo. En effet, le cannabis et les cannabinoïdes induisent des effets reconnaissables, pouvant amener les participants à deviner le traitement attribué. Dans un essai clinique, l'absence d'insu peut conduire les sujets à surestimer les effets bénéfiques. Mais aussi, les participants qui pensent recevoir le médicament actif peuvent être plus attentifs aux effets indésirables. Ce biais d'information affecte la mesure des effets et suscite des inquiétudes quant à la validité des résultats. Ce biais est plus important dans les essais utilisant des mesures subjectives de l'efficacité, y compris l'auto-évaluation des participants. Une des approches pour réduire ce

biais, ou du moins rendre plus visible son importance, serait d'évaluer l'efficacité de l'insu à l'aide de questions évaluant les croyances des participants sur leur affectation au traitement. Bien que ces questions ne puissent pas éliminer le biais, elles peuvent permettre une évaluation *post hoc* et contribuer à guider l'interprétation des résultats de l'essai (66,67). Ceci a été le cas pour un des essais inclus dans notre revue: les participants n'ont pas pu différencier de manière fiable le traitement par nabiximols de celui par placebo ($p=0,67$) et ceux qui ont reçu le nabiximols n'ont pas fait état d'une plus grande intoxication ($p=0,97$) (Allsop, 2014, Canada) (68).

Enfin, en ce qui concerne les essais cliniques en oncologie, l'interprétation des résultats est compliquée compte tenu des caractéristiques des patients (risque de mortalité élevé, douleur réfractaire aux médicaments habituels) et des limites méthodologiques (risque global élevé de biais). Les durées sont généralement courtes, comme c'est le cas pour les essais inclus, ce qui limite leur capacité à mesurer l'efficacité et la sécurité. C'est aussi compliqué pour les essais en soins palliatifs car ces derniers font face à une grande hétérogénéité de patients, de pathologies, de symptômes et de types d'interventions. Par conséquent, les résultats des études sont difficiles à interpréter. De même, il peut s'avérer difficile de mener des essais contrôlés randomisés en soins palliatifs en raison de préoccupations éthiques telles que l'implication de patients vulnérables ou l'absence d'objectifs curatifs (69).

4.4.Nausées et vomissements

Seulement deux RCTs ont évalué l'efficacité du cannabis ou des cannabinoïdes dans les nausées et vomissements chimio-induits. Le premier démontre une supériorité de l'extrait de cannabis par rapport au placebo dans la proportion de participants présentant une réponse complète (défini comme l'absence de vomissements et de recours à des médicaments de secours pendant la phase globale du traitement) (Grimison, 2020, Australia) (70). Le second met en évidence une supériorité du dronabinol par rapport au placebo dans le nombre de participants bénéficiant d'une protection totale (défini comme l'absence de vomissements, de nausées et de recours à des médicaments de secours) au cours des périodes aiguës, mais pas de différence significative pour les périodes différées et globales (NCT00553059, 2008-2014, US) (71).

Deux autres essais ont évalué l'efficacité du THC nausées et vomissements post-opératoires (Kleine, NCT00695487, 2015, Switzerland et Levin, NCT02115529 , 2017, Canada) (72,73). Néanmoins, aucun d'entre eux n'a mis en évidence une différence significative entre le placebo et le comparateur.

4.5. Troubles alimentaires

Seulement un RCT inclus dans notre revue évaluait les effets de la nabilone dans le traitement de l'anorexie et/ou la cachexie associées au cancer et pour lequel aucune différence significative n'a été mise en évidence (Turcott, NCT02802540, 2018, Mexico) (74). Néanmoins, un autre essai a démontré une supériorité du dronabinol en regard du placebo dans le changement du poids corporel pour des patients atteints d'anorexie mentale (Andries, NCT00760695, 2013, Denmark)(75) .

4.6. Épilepsies sévères et pharmaco-résistantes

Tous les RCTs qui ont évalué l'efficacité du cannabidiol dans les syndromes de Lennox-Gastaut, de Dravet et de la sclérose tubéreuse de Bourneville ont convergé pour démontrer une supériorité du CBD par rapport au placebo. Il s'agissait d'essais multicentriques internationaux. Les critères de jugement principaux étaient : « Changement entre le début et la fin du traitement de la fréquence des crises convulsives » et « Pourcentage de réduction de la fréquence des crises convulsives ».

Deux analyses post hoc (Madancohen*, NCT02091375, NCT02224703, 2021 ; Privitera*, NCT02224560, NCT02224690 , 2021) (76,77) ont permis de déterminer le délai d'apparition de l'effet anticonvulsivant du CBD. Pour le syndrome de Dravet, ce délai est de 13 jours pour la dose de 10 mg et de 12 jours pour la dose de 20 mg. . Pour le syndrome de Lennox-Gastaut, ce délai est de 6 jours pour les doses de 10 et 20 mg regroupées.

Environ 50 % des patients participant aux cinq essais cliniques randomisés sur l'épilepsie réfractaire ont reçu du clobazam et du CBD de façon simultanée, en majorité pour le syndrome de Dravet (64 %), de Lennox-Gastaut (49 %) et pour la sclérose tubéreuse de Bourneville (27 %).

4.7. Douleurs

4.7.1. Douleurs neuropathiques réfractaires

Les douleurs neuropathiques étudiées dans les essais cliniques inclus dans notre revue sont d'origines variables ; liées à la sclérose en plaques, secondaire à une chimiothérapie, à un diabète, à une lésion traumatique, ou à toutes autres maladies associées à des douleurs neuropathiques. Au total, sur 16 RCTs, 6 démontrent une supériorité de l'extrait de cannabis (n=4) et du nabiximols (n=2) face au placebo. Trois essais présentent des résultats contradictoires pour la nabilone, le nabiximols et le cannabidiol en usage topique.

Seulement un essai inclus dans notre revue a évalué l'effet du dronabinol, pour lequel la différence avec le placebo n'a pas été significative. Pour rappel, le dronabinol possède une ACC dans l'indication des douleurs neuropathiques centrales et périphériques, après échec des traitements de première ou deuxième ligne.

Les durées des essais inclus sont très variables et pour une majorité courte alors que l'EMA recommande que la durée des essais sur la douleur neuropathique chronique soit d'au moins 12 semaines avant l'obtention d'une dose stable afin d'exclure tout effet transitoire (46). Or, seulement 4 RCTs sur les 16 inclus avaient une durée supérieure à 12 semaines et parmi eux un seul obtient des résultats contradictoires sur les critères coprimaires.

4.7.2. Spasticités douloureuses des pathologies du système nerveux central

Les RCTs portant sur la spasticité liée à des pathologies du système nerveux central ont obtenu des résultats contrastés avec seulement 5 essais sur 11 favorisant le cannabis ou un cannabinoïde par rapport au placebo. Les pathologies retrouvées étaient la sclérose en plaques (n=9), la sclérose latérale amyotrophique (n=1) et une paralysie cérébrale ou autre lésion nerveuse centrale ayant eu lieu après la naissance (n=1).

Parmi les essais qui ont mis en évidence une supériorité du comparateur actif, deux étaient en faveur de l'extrait de cannabis avec comme critères d'évaluations « Changement entre le début et la fin du traitement de la spasticité dans la SEP, mesurée par le score du patient sur l'échelle d'Ashworth modifiée » (Corey-Bloom, NCT00248378, 2012, US) (78) et

« Changement entre le début et la fin du traitement du score NRS moyen » (Zajicek, NCT00552604 , 2012, UK) (79). Les résultats de trois études étaient en faveur du nabiximols, dont deux dans la SEP avec comme critères « Amélioration de $\geq 30\%$ du score NRS moyen de la douleur » (Markovà, 2018, Czech Republic, Austria) (80) et « Changement entre le début et la fin du traitement du score moyen de spasticité NRS » (NCT00711646, 2002-2004, UK) (80) et enfin dans la sclérose latérale amyotrophique pour l'évaluation du « Changement entre le début et la fin du traitement de la spasticité mesurée par le score du patient sur l'échelle d'Ashworth modifiée » (Riva, NCT01776970 , 2018, Italy) (81) .

Une analyse post-hoc de l'essai Markovà, 2018, Czech Republic, Austria (Meuth*, 2020) (82) met en évidence que les patients atteints de spasticité sévère ou résistante liée à la SEP obtiennent un bénéfice thérapeutique significatif du nabiximols par rapport au placebo sur la gravité de la spasticité ainsi que la sévérité de la douleur (échelles NRS) contrairement à ceux atteints de spasticité modérée ou non résistante. De plus, la durée de la spasticité n'influe pas sur l'efficacité du nabiximols dans la gravité de la spasticité et la sévérité de la douleur.

Aucun essai n'a évalué l'efficacité du cannabidiol dans le traitement de la spasticité et seulement deux ont évalué le dronabinol dans cette indication dont l'un n'a pas démontré de différence significative (Zajicek, 2013, UK) (83) et le second ne présente pas de comparaison statistique (NCT00682929, 2004-2011, US) (84).

4.7.3. Douleurs en soins palliatifs et en oncologie

Très peu d'essais cliniques inclus dans notre revue ont évalué un ou plusieurs de ces symptômes dans un cadre de fin de vie. Le symptôme le plus rapporté a été la douleur en cancérologie, avec quatre RCTs évaluant le nabiximols dans les douleurs non soulagées par un traitement opioïde. Un seul a démontré une supériorité du nabiximols par rapport au placebo dans le changement entre le début et la fin du traitement du score moyen de la douleur NRS, mais pas de supériorité pour l'extrait de THC (NCT00674609, 2002-2004, UK) (85) .

Conclusion

Au cours de ces dernières années, l'usage du cannabis et des cannabinoïdes en thérapeutique ainsi que l'intérêt porté par les soignants et les patients n'ont cessé d'augmenter. Comme en témoigne l'expérimentation du cannabis médical en cours en France, les médicaments à base de cannabis ont même réussi à trouver une place dans les stratégies thérapeutiques de certaines pathologies. Il a été décidé de prolonger cette expérimentation d'un an, jusqu'à mars 2024. Récemment, la Direction Générale de la Santé (DGS) a retenu un statut *ad hoc* pour les produits thérapeutiques à base de cannabis et de cannabinoïdes, assurant une prise en charge personnalisée ainsi que la traçabilité et la qualité du produit.

Notre revue systématique des essais cliniques randomisés et contrôlés évaluant le cannabis thérapeutique et les cannabinoïdes dans toutes les indications a donné des résultats mitigés. Ce qui en ressort est le potentiel thérapeutique dans plusieurs indications, notamment le cannabidiol dans les syndromes de Dravet, de Lennox-Gastaut et la sclérose tubéreuse de Bourneville, qui sont des formes rares et graves d'épilepsie réfractaire, mais aussi l'extrait de cannabis et le nabiximols dans la spasticité liée à la sclérose en plaques.

La multiplication des essais cliniques devrait contribuer à améliorer les connaissances sur l'efficacité et le profil de sécurité du cannabis et des dérivés cannabinoïdes utilisés à des fins médicales. Néanmoins, les données issues d'études en vie réelle sont indispensables pour compléter les connaissances acquises au cours des essais cliniques. De même qu'il ne faut pas perdre de vue que l'utilisation en pratique devrait être limitée aux indications dans lesquelles ces produits ont prouvé leur efficacité.

Bibliographie

1. Fisar Z. Phytocannabinoids and endocannabinoids. *Curr Drug Abuse Rev.* 2009;51-75.
2. Ren G, Zhang X, Li Y, Ridout K, Serrano-Serrano ML, Yang Y, et al. Large-scale whole-genome resequencing unravels the domestication history of *Cannabis sativa*. *Sci Adv* [Internet]. 2021 [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abg2286>
3. Assemblée mondiale de la Santé 19. Convention unique sur les stupéfiants de 1961 [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 1966 [cité 26 oct 2022]. Report No.: WHA19.46. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/94389>
4. World Health Organization. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse, WHO Expert Working Group on Health Effects of Cannabis Use (1996 : Geneva S. Cannabis : a health perspective and research agenda [Internet]. World Health Organization; 1997 [cité 26 oct 2022]. Report No.: WHO/MSA/PSA/97.4. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63691>
5. Farag S, Kayser O. Chapter 1 - The Cannabis Plant: Botanical Aspects [Internet]. 2017 [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128007563000016>
6. Small E, Cronquist A. A Practical and Natural Taxonomy for Cannabis. *Taxon.* 1976 ; 25:405-35.
7. Group TAP. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. *Bot J Linn Soc.* 2016 ; 181:1-20.
8. Turner SE, Williams CM, Iversen L, Whalley BJ. Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids. *Prog Chem Org Nat Prod.* 2017 ; 103:61-101.
9. Schilling S, Melzer R, McCabe PF. Cannabis sativa. *Curr Biol.* 2020 ; 30:8-9.
10. Karila L, Lafaye G, Coscas S, Blecha L, Benyamina A. Le cannabis : addiction. Conséquences aiguës et chroniques. *Prat En Santé Ment.* 2017 ; 15-20.
11. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences.* 2004 ; 20:45-53.
12. Pacher P, Steffens S, Haskó G, Schindler TH, Kunos G. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nat Rev Cardiol.* 2018 ; 15:151-66.
13. Jouanjus E, Raymond V, Lapeyre-Mestre M, Wolff V. What is the Current Knowledge About the Cardiovascular Risk for Users of Cannabis-Based Products? A Systematic Review. *Curr Atheroscler Rep.* 2017 ; 19:26.
14. Lauwagie S. Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes - Cannabinoids and pharmacology of cannabinoid receptors. *P Harmacologie.* 2006 ; 20:11.
15. Howlett AC, Abood ME. Chapter Five - CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. In: Kendall D, Alexander SPH, éditeurs. *Advances in Pharmacology* [Internet]. Academic Press; 2017 [cité 17 août 2022]. p. 169-206. (Cannabinoid Pharmacology; vol. 80). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054358917300340>
16. Turcotte C, Blanchet MR, Laviolette M, Flamand N. The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation. *Cell Mol Life Sci.* 2016 ; 73:4449-70.
17. Howlett AC. Pharmacology of cannabinoid receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*

1995 ; 35:607-34.

18. Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*. 2005 ; 310:329-32.
19. Castel P, Simon P, Barbier M, Sunyach C, Tassistro V, Manzoni O, et al. Focus sur le système endocannabinoïde et la reprotoxicité du cannabis chez la femme à l'heure du débat sur sa dépénalisation en France. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2020 ; 48:384-92.
20. Yang H, Zhou J, Lehmann C. GPR55 – a putative “type 3” cannabinoid receptor in inflammation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2016 ; 27:297-302.
21. Alexander S. So what do we call GPR18 now? *Br J Pharmacol*. 2012 ; 165:2411-3.
22. Irving A, Abdulrazzaq G, Chan SLF, Penman J, Harvey J, Alexander SPH. Cannabinoid Receptor-Related Orphan G Protein-Coupled Receptors. *Adv Pharmacol San Diego Calif*. 2017 ; 80:223-47.
23. Prospéro-García O, Ruiz Contreras AE, Ortega Gómez A, Herrera-Solís A, Méndez-Díaz M, Grupo de Neurociencias de la Universidad Nacional Autónoma de México. Endocannabinoids as Therapeutic Targets. *Arch Med Res*. 2019 ; 50:518-26.
24. Pertwee RG. Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. *Handb Exp Pharmacol*. 2015 ; 231:1-37.
25. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2018 ; 19:833.
26. Alves VL, Gonçalves JL, Aguiar J, Teixeira HM, Câmara JS. The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. *Crit Rev Toxicol*. 2020 ; 50:359-82.
27. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 378:1888-97.
28. [epidyolex-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 30 nov 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_fr.pdf
29. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 ; 376:2011-20.
30. ATU/RTU - Epidyolex [Internet]. ANSM. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/epidyolex>
31. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE-EPIDYOLEX.Pdf [Internet]. [Cité 27 Sept 2022]. Disponible Sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19233_EPIDYOLEX_PIC_EI_Avisdef%20Modif%C3%A9%2009122021_CT19233_EPI740.Pdf
32. Le Syndrome de Dravet [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Dravet-FRfrPub10307v01.pdf>
33. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de Dravet [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_syndrome_charge-texte-septembre_2021_2021-10-20_15-07-9_116.pdf
34. Recommandations Épilepsie de l'enfant [Internet]. VIDAL. [cité 5 sept 2022].

Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/epilepsie-de-l-enfant-1838.html>

35. Les médicaments antiépileptiques sont-ils des traitements efficaces et sûrs pour traiter le syndrome de Lennox-Gastaut ? [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD003277/EPILEPSY_les-medicaments-antiepileptiques-sont-ils-des-traitements-efficaces-et-surs-pour-traiter-le-syndrome
36. INSERM. Orphanet: Syndrome de Lennox Gastaut [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2382
37. Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013 [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003277.pub3/full/fr>
38. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Sclérose Tubéreuse de Bourneville [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds__stb_versionfinale_30_09_2021.pdf
39. INSERM. Orphanet: Sclérose tubéreuse de Bourneville [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=805
40. Haissaguerre M, Cota D. Le rôle de la voie de mTOR dans la régulation centrale de la balance énergétique. Biol 2015 ; 209:295-307.
41. Les médicaments à base de cannabis pour les nausées et les vomissements chez les personnes étant traitées par chimiothérapie pour un cancer | Cochrane [Internet]. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD009464/GYNAECA_les-medicaments-base-de-cannabis-pour-les-nausees-et-les-vomissements-chez-les-personnes-etant
42. Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2015.
43. Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical Use of Cannabinoids. Drugs. 2018 ; 78:1665-703.
44. cannabis-medical-inclusion-oncologie.pdf [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/588312/2725032/version/1/file/cannabis-medical-inclusion-oncologie.pdf>
45. Système cannabinoïde et douleur : quelle place en thérapeutique ? [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 30 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-162/systeme-cannabinoide-et-douleur-quelle-place-en-therapeutique>
46. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018 [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6494210/>
47. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs Eval - Diagn - Trait. 2010 ; 11:3-21.
48. Douleurs neuropathiques : plaidoyer pour une prise en charge rapide [Internet]. VIDAL. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23989-douleurs->

neuropathiques-plaidoyer-pour-une-prise-en-charge-rapide.html

49. Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données marinol 2,5 mg [Internet]. [cité 7 juin 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/03/04/20220304-aac-put-marinol.pdf>
50. inclusion-douleurs.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/16/inclusion-douleurs.pdf>
51. Marque P, Brassat D. Physiopathologie de la spasticité. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 ; 168:S36-44.
52. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2004 ; 10:589-95.
53. Anson CA, Shepherd C. Incidence of secondary complications in spinal cord injury. *Int J Rehabil Res Int Z Rehabil Rev Int Rech Readaptation*. 1996 ; 19:55-66.
54. Recommandations Spasticité [Internet]. VIDAL. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/spasticite-4024.html>
55. Dossier thématique - Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentation [Internet]. ANSM. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
56. Recommandation de bonne pratique, HAS, Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/reco_fin_vie_med.pdf
57. Krishnan S, Cairns R, Howard R. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009.
58. Simera I, Moher D, Hirst A, Hoey J, Schulz KF, Altman DG. Transparent and accurate reporting increases reliability, utility, and impact of your research: reporting guidelines and the EQUATOR Network. *BMC Med*. 2010 ; 8:24.
59. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009 ; 339.
60. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012 ; 2:94.
61. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo MM, Ferrari A, Sarchielli P, Tiraferri I, et al. Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J Headache Pain*. 2012 ; 13:677-84.
62. Köck P, Lang E, Trulley VN, Dechent F, Mercer-Chalmers-Bender K, Frei P, et al. Cannabidiol Cigarettes as Adjunctive Treatment for Psychotic Disorders - A Randomized, Open-Label Pilot-Study. *Front Psychiatry*. 2021 ; 12:736822.
63. Kayser RR. Cannabinoid Medication for Adults with Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 juill [cité 14 juin 2023]. Report No.: NCT02911324. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02911324>
64. Montastruc JL. Les cinq « trop » des essais cliniques : plaidoyer pour une

pharmacoépidémiologie pour tous. Rev Prescrire. 2006 ; Tome 26:471.

65. Zongo A, Lee C, Dyck JRB, El-Mourad J, Hyshka E, Hanlon JG, et al. Medical cannabis authorization and the risk of cardiovascular events: a longitudinal cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 ; 21:426.
66. Casarett D. The Achilles Heel of Medical Cannabis Research-Inadequate Blinding of Placebo-Controlled Trials. *JAMA Intern Med.* 2018 ; 178:9-10.
67. Wilsey B, Deutsch R, Marcotte TD. Maintenance of Blinding in Clinical Trials and the Implications for Studying Analgesia Using Cannabinoids. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016 ; 1:139-48.
68. Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, Montebello M, Sadler C, et al. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2014 ; 71:281-91.
69. Bouça-Machado R, Rosário M, Alarcão J, Correia-Guedes L, Abreu D, Ferreira JJ. Clinical trials in palliative care: a systematic review of their methodological characteristics and of the quality of their reporting. *BMC Palliat Care.* 2017 ; 16:10.
70. Grimison P, Mersiades A, Kirby A, Lintzeris N, Morton R, Haber 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 Off J Eur Soc Med Oncol.* 2020 ; 31:1553-60.
71. M.D. Anderson Cancer Center. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Palonosetron/Dexamethasone with or Without Dronabinol for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting After Moderately Emetogenic Chemotherapy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 oct [cité 14 juin 2023]. Report No.: NCT00553059. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00553059>
72. Kleine-Bruegggeney M, Greif R, Brenneisen R, Urwyler N, Stueber F, Theiler LG. Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2015 ; 121:1157-64.
73. Levin DN, Dulberg Z, Chan AW, Hare GMT, Mazer CD, Hong A. A randomized-controlled trial of nabilone for the prevention of acute postoperative nausea and vomiting in elective surgery. *Can J Anaesth J Can Anesth.* 2017 ; 64:385-95.
74. Turcott JG, Del Rocío Guillen Núñez M, Flores-Estrada D, Oñate-Ocaña LF, Zatarain-Barrón ZL, Barrón F, et al. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2018 ; 26:3029-38.
75. Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Støvning RK. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *Int J Eat Disord.* 2014 ; 47:18-23.
76. Madan Cohen J, Checketts D, Dunayevich E, Gunning B, Hyslop A, Madhavan D, et al. Time to onset of cannabidiol treatment effects in Dravet syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia.* 2021 ; 62:2218-27.
77. Privitera M, Bhathal H, Wong M, Cross JH, Wirrell E, Marsh ED, et al. Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox-Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia.* 2021 ; 62:1130-40.
78. Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley H, et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ Can*

Med Assoc J. 2012 ; 184:1143-50.

79. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG, MUSEC Research Group. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 ; 83:1125-32.

80. Marková J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, et al. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci*. 2019 ; 129:119-28.

81. Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial - *The Lancet Neurology* [Internet]. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(18\)30406-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(18)30406-X/fulltext)

82. Meuth SG, Henze T, Essner U, Trompke C, Vila Silván C. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial. *Int J Neurosci*. 2020 ; 130:1199-205.

83. Zajicek J, Ball S, Wright D, Vickery J, Nunn A, Miller D, et al. Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013 ; 12:857-65.

84. University of California, Davis. Cannabis for Spasticity in Multiple Sclerosis: A Placebo-Controlled Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 [cité 14 juin 2023]. Report No.: NCT00682929. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00682929>

85. Jazz Pharmaceuticals. A Double Blind, Randomized, Parallel Group, Placebo Controlled, Comparative Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Cannabis Based Medicine (CBM) Extracts in Patients With Cancer-related Pain. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 avr [cité 14 juin 2023]. Report No.: NCT00674609. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00674609>

Annexes

ANNEXE 1: Données extraites des essais cliniques ayant évalué les effets des dérivés cannabinoïdes

Source	Year	1st author	Clinical trials ID	Title	Objective	Location	Study ID 1st author and/or Clinical trial ID; Year (Location)	Study sponsor	Indication	Trial design (Duration)	Participants: - Age (years old) - Diagnosis	Sample: N randomised	Drugs: Name, dosage, route of administration	Main outcome measure	Main results
MEDLINE	2012	Corey-Bloom	NCT00248378	Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial	to determine the short-term effect of smoked cannabis on spasticity in multiple sclerosis	US	Corey-Bloom, NCT00248378, 2012, US	Center for Medicinal Cannabis Research	Multiple sclerosis (MS)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (2 periods of 3 days each, washout interval of 11 days)	- ≥18 yo - MS with spasticity and at least moderate increase in tone (score ≥ 3 points on the modified Ashworth scale) 5 at the elbow, hip or knee)	Total: 37	Cannabis extract or placebo Prerolled cannabis cigarettes with 4% of THC. Participants completed an average of four puffs per cigarette.	Primary outcome : Change from baseline in spasticity as measured by patient score on the modified Ashworth scale	30 completed the study and were analyzed Primary outcome : Mean treatment difference: 2.74 points (95% CI 2.20;3.14) p < 0.001 The order of treatment (cannabis in phase 1 or phase 2) did not significantly affect the outcome (p = 0.8).
MEDLINE	2012	Leweke	NCT00628290	Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia	To evaluate the antipsychotic efficacy of Cannabidiol in treating acute schizophrenic psychosis	Germany	Leweke, NCT00628290, 2012, Germany	University of Cologne	Schizophrenia	Double-blind, randomised, active controlled (amisulpride vs cannabidiol), parallel-group, (4 weeks of treatment)	-18 to 50 yo - Schizophrenia or schizophreniform psychosis according to the DSM-IV criteria	Total: 42 CBD: 21 Amisulpride: 21	CBD or amisulpride 200mg to 800mg/day each (tablets)	2 Primary outcomes : Change from baseline in: 1/ Brief psychiatric rating scale (BPRS) 2/ Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)	35 patients completed the study, including 17(CBD) and 18 (amisulpride) 20 patients in the CBD group and 19 in the amisulpride group were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat (modified). Primary outcomes: Mean treatment difference: 1/ BPRS: -0,1 (95% CI -9.2;8.9) p= 0,977 2/ PANSS: 1.0, 95% CI -12.6;14.6) p =0.884 Post-hoc analyses (2021): apply the Bonferroni correction for multiple testing (p < 0.0004 would indicate statistical significance). There was no relevant post

															treatment differences between both groups.
MEDLINE	2012	Pini		Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial	To evaluate efficacy and safety of nabilone in reducing pain and frequency of headache, the number of analgesic intake and in increasing the quality of life on patients with long-standing intractable MOH	Italy	Pini, 2012, Italy		Medication overuse headache (MOH)	Double-blind, randomised, active-controlled (ibuprofen vs nabilone), cross-over study (2 periods of 8 weeks each, washout interval of 1 week)	- 35 to 65 yo - medication over use headache for at least 5 years, with daily analgesic intake	Total: 30	THC (Nabilone) or ibuprofen 400 mg of ibuprofen or 0,5mg of nabilone per day (capsules)	3 Primary outcomes : Reduction in: 1/ Headache frequency (Headache index) 2/ Duration (participant diary) 3/ Intensity of headache pain (VAS) 3/ Amount of daily analgesic consumption (DAI).	26 patients completed the study and were analyzed Primary outcomes: Mean treatment difference 1/ n.s 2/ n.s. 3/ p < 0.05 favouring THC 4/ p < 0.05 favouring THC
MEDLINE	2012	Portenoy		Nabiximols for Opioid-Treated Cancer Patients With Poorly-Controlled Chronic Pain: A Randomized, Placebo-Controlled, Graded-Dose Trial	To obtain information about the dose response for analgesia and safety in a population with medical illness and pain that is not adequately controlled with an opioid.	North America, Europe, Latin America, and South Africa	Portenoy, 2012, North America, Europe, Latin America, and South Africa	GW Pharma and Otsuka	Cancer-related pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (5 weeks of treatment)	- ≥18 yo-active cancer and with moderate or severe chronic pain despite opioid treatment	Total: 360 Low: 91 Medium: 88 High: 90 Placebo: 91	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo Each 100 µL actuation delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD3 groups: Low dose: 1-4 sprays/d, Medium dose: 6-10 sprays/d, High dose: 11-16 sprays/d.	Primary outcome: Improvement of ≥30% in mean pain NRS score	263 patients completed the study, including 71(low), 67(medium), 59(high) and 66 (placebo) 359 were analysed, The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: OR (3 doses vs placebo, p=0.59) 1-4 sprays: 1.37 p=0.336- 10 sprays: 1.19 p=0.611 1-16 sprays: 0.90 p=0.76

MEDLINE	2012	Zajicek	NCT00552604	Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis: results of the MUSEC trial	To investigate a standardised oral cannabis extract (CE) for the symptomatic relief of muscle stiffness and pain in adult patients with stable MS and ongoing troublesome muscle stiffness.	UK	Zajicek, NCT00552604, 2012, UK	Weleda AG, Institut fur Klinische Forschung	Multiple sclerosis (MS)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (12 weeks of treatment)	- 18 to 64 yo - MS according to the McDonald criteria, stable disease for the previous 6 months and troublesome and ongoing muscle stiffness for at least 3 months before enrolment	Total: 279 Cannabis : 144 Placebo : 135	Cannabis extract or placebo 5 mg to 25mg THC per day (capsule) + CBD	Primary outcome : Change from baseline to the end of treatment in mean NRS score	224 patients completed the study, including 109(Cannabis) and 115 (placebo) 277 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: 29.4% cannabis vs 15.7% placebo; OR 2.26; 95% CI 1.24;4.13; p=0.004
ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2012	Wong	NCT01253408	Randomized pharmacodynamic and pharmacogenetic trial of dronabinol effects on colon transit in irritable bowel syndrome-diarrhea	to compare dose-related effects of dronabinol to placebo on gut transit in irritable bowel syndrome (IBS) with diarrhea, and to examine influence of genetic variations in CB mechanisms on dronabinol's transit effects.	US	Wong, NCT01253408, 2012, US	Mayo Clinic	irritable bowel syndrome (IBS)	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group study (2days of treatment)	- ≥18 yo - IBS-D	Total: 36 Placebo: 13 THC2,5: 10 THC 5: 13	THC (Dronabinol) or placebo 5-mg or 2,5mg capsule of dronabinol, twice per day	Primary outcome: Colonic transit geometric center at 24 h. (the geometric center (GC) is the weighted average of counts in the different colonic regions.	35 patients completed the study, including 13 (placebo), 10 (THC 2,5) and 12 (THC 5) 36 were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: Mean treatment difference: Overall p = 0.23; 2.5 mg THC vs placebo p = 0.16 5 mg THC vs placebo p = 0.53
MEDLINE	2013	Naftali	NCT01040910	Cannabis Induces a Clinical Response in Patients with Crohn's Disease: a Prospective Placebo-Controlled Study	to determine whether cannabis can induce remission in patients with Crohn's disease.	Israel	Naftali, NCT01040910, 2013, Israel	Meir Medical Center	Crohn's Disease	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group, (8 weeks of treatment)	- ≥20 yo - Active Crohn's disease, with a calculated Crohn's Disease Activity Index (CDAI) score between 200 and 450 points.	Total: 22 Cannabis : 11 Placebo : 11	Cannabis extract or placebo 1 cigarette (11,5mg THC) twice daily.	Primary outcome : Induction of remission, defined as a CDAI score of 150 or less after 8 weeks of cannabis treatment.	21 patients completed the study, including 11(cannabis) and 10 (placebo) 21 were analyzed, The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: Five patients (45%) in the study group, and one (10%) in the placebo group achieved full remission, with a CDAI ≤ 150. p=0.43

ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2013	Wilsey	NCT01037088	Low Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain	to evaluate the analgesic efficacy of vaporized cannabis in subjects, the majority of whom were experiencing neuropathic pain despite traditional treatment.	US	Wilsey, NCT01037088, 2013, US	University of California, Davis Center for Medicinal Cannabis Research	Neuropathic pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled cross-over study (3 sessions separated by 3 to 14 days of washout)	- ≥18yo-neuropathic pain disorder, thalamic pain, spinal cord injury, peripheral neuropathy, radiculopathy	Total: 39	Cannabis extract or placebo Inhaled THC, 2 doses : - medium dose (3.53% delta-9-THC)- low-dose (1.29% delta-9-THC)	Primary outcome : Participants With 30% or Greater Reduction in Pain Intensity using a VAS pain intensity	38 for placebo, 36 for medium dose, 37 for low-dose were analyzed Primary outcome: Placebo: 26% (95% CI: 15–42%) Low dose : 61% (95% CI: 45–75%), VS placebo: p=0.0023, favouring THCMedium dose: 57% (95% CI: 41–71%), VS placebo : p=0.0069, favouring THC
MEDLINE	2013	Zajicek		Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial	To investigated whether oral dronabinol might slow the course of progressive multiple sclerosis	UK	Zajicek, 2013, UK	UK Medical Research Council programme	Multiple sclerosis (MS)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (36 months of treatment)	- 18–65 yo - primary or secondary progressive multiple sclerosis the previous 12 months	Total: 498 Dronabinol: 332 Placebo: 166	THC (Dronabinol) or placebo 3,5 mg THC per capsule 7mg/day to a maximum dose of 28mg/day.	2 Primary outcomes 1/ Time to expanded disability status scale (EDSS) score progression of at least 1 point from a baseline EDSS score 2/ Change from baseline to in the physical impact subscale of the patient-reported 29-item multiple sclerosis impact scale (MSIS-29-PHYS).	415 patients completed the study, including 267 (dronabinol) and 148 (placebo) 493 were analyzed, including 329 (dronabinol) and 164 (placebo). The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcomes: 1/ HR= 0.92 (95% CI: 0.68; 1.23), p = 0.57 2/ Mean treatment difference: -0.9 (95%CI: -2.0;-0.2), p = 0.11
MEDLINE	2013	Andries	NCT00760695	Dronabinol in Severe, Enduring Anorexia Nervosa: A Randomized Controlled Trial	to investigate the effects of treatment with a synthetic cannabinoid agonist on body weight and eating disorder-related psychopathological personality traits in women with severe, enduring AN.	Denmark	Andries, NCT00760695, 2013, Denmark	Odense University Hospital	Anorexia (AN)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (2 periods of 4 weeks each, separated by 4 weeks washout interval)	- ≥18 yo - Anorexia according to the DSM IV-TR for at least five years and attended both psychiatric and somatic therapy as an in or	Total: 24	THC (Dronabinol) or placebo oral capsules of 2,5 mg dronabinol, twice daily	Primary outcome : Mean change from baseline in body weight	24 completed the study and were analyzed Primary outcome: Dronabinol: + 1.00 kg (95% CI 0.40–1.62) Placebo: + 0.34 kg (95% CI: 20.14 to 0.82) p = 0.03, favouring dronabinol

2014	Andries*	NCT00760696	Effect of dronabinol therapy on physical activity in anorexia nervosa: a randomised, controlled trial	to assess the effect of dronabinol a synthetic cannabinoid agonist on physical activity in patients with chronic and stable AN, and to unravel the role of leptin and cortisol in this process.	Denmark	Andries*, NCT00760696, 2014, Denmark				outpatient at their center				<p>5 Outcomes</p> <p>Change from baseline:</p> <p>1/ The average physical activity intensity (counts/min)</p> <p>2/ The duration of physical activity (h/day)</p> <p>3/ Plasma leptin</p> <p>4/ secretion of cortisol</p> <p>5/ Psychological measures : self reported eating disorder inventory 2</p>	<p>Outcomes:</p> <p>1/ Average activity intensity at the end of treatment: Drona: 480.6 ± 300.4 counts/min Placebo: 428 ± 285.4 counts/min mean treatment difference : p=0,02, favouring dronabinol</p> <p>2 / Average duration activity at the end of treatment: Mean for Drona: 14.5 ± 1.5 h/day Mean for Placebo: 14.6 ± 1.4 h/day mean treatment difference: p>0.05</p> <p>3/ n.s</p> <p>4/ n.s</p> <p>5/ p>0.05</p>
2015	Andries*	NCT00760697	Changes in IGF-I, urinary free cortisol and adipokines during dronabinol therapy in anorexia nervosa: Results from a randomised, controlled trial	to assess interactions between the synthetic cannabinoid agonist dronabinol and insulin-like growth factor I (IGF-I), urinary free cortisol (UFC) and adipokines in patients with chronic AN.	Denmark	Andries*, NCT00760697, 2015, Denmark							<p>3 Outcomes</p> <p>Change from baseline:</p> <p>1/ Total IGF-I and IGF binding protein (IGFBP)-3</p> <p>2/ Secretion of cortisol (urinary free cortisol UFC)</p> <p>3/ Leptin and adiponectin</p>	<p>Outcomes:n.s</p>	

MEDLINE	2014	Allsop		Nabiximols as an Agonist Replacement Therapy During Cannabis Withdrawal	To evaluate the safety and efficacy of nabiximols in treating cannabis withdrawal.	Canada	Allsop, 2014, Canada	National Drug and Alcohol Research Centre, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia	Cannabis dependence	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group, (9 days in hospitalisation with 6-day treatment, follow by a 28-day follow up period)	- 18 to 65 yo - current DSM-IV-TR cannabis dependence with no current alcohol or other drug dependence except for nicotine and/or caffeine	Total: 51 THC:CBD: 27 Placebo: 24	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 µL actuation delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD. Maximum of 32 spays on day 2 and 3 (86.4 mg of THC and 80 mg of CBD per day)	Primary outcome : Severity of cannabis withdrawal (Cannabis Withdrawal Scale)	38 patients completed the study, including 15 (placebo) and 23 (THC:CBD) 51 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: Nabiximols significantly reduced CWS scores (mean 66% decrease from baseline levels) relative to placebo (mean 52% increase) for the duration of treatment (p =0.01), Others : Participants could not reliably differentiate between nabiximols and placebo treatment (χ ² = 0.79; p=0.67), and those receiving nabiximols did not report greater intoxication (F _{1,6} = 0.22; p =0.97).
MEDLINE	2014	Chagas		Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial	to assess the effects of CBD in Parkinson's disease globally, including neurological assessments of motor and functional symptoms, a psychiatric assessment and complementary tests (brain-derived neurotrophic factor plasma levels and H1-MRS).	Brazil	Chagas, 2014, Brazil		Parkinson's disease (PD)	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group, (6 weeks of treatment)	- >45 - diagnosis of idiopathic PD	Total: 21 CBD75: 7 CBD300: 7 Placebo: 7	CBD or placebo Oral capsule, 300 mg/day or 75mg/day	3 Primary outcomes : 1/ Motor and general symptoms score (UPDRS) 2/ Well-being and quality of life (PDQ-39) 3/ Possible neuroprotective effects (BDNF and H1-MRS)	No informations about participant completion and number analyzed Primary outcomes: Mean treatment difference: 1/ p>0.05 2/ CBD75 p>0.05 CBD300 p = 0.05, favouring CBD 3/ p>0.05

MEDLINE	2014	Lynch		A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Pilot Trial With Extension Using an Oral Mucosal Cannabinoid Extract for Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain	to investigate a currently available cannabinoid agent, nabiximols (oral mucosal spray containing cannabinoids), in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain.	Canada	Lynch, 2014, Canada	GW Pharma	Neuropathic pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (2 periods of 4 weeks each, separated by 2 weeks washout interval)	-??? - neuropathic pain persisting for three months after completing chemotherapy with paclitaxel, vincristine, or cisplatin	Total: 18	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 µL actuation delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD. Maximum of 12 sprays per day	Primary outcome : Change from baseline in NRS-PI (average pain score over seven days pretreatment)	16 participants completed the trial and were analyzed Primary outcome: No statistically significant difference between the treatment and the placebo groups on the NRS-PI, p=0.37 NRS-PI score dropped to 6.00 (6.98-5.02) for nabiximols and 6.38 (5.67-7.09)) for placebo Mean difference from baseline: placebo - 0.37 [1.09] and for treatment -0.78 [1.72]
MEDLINE	2015	Bisaga		The effects of dronabinol during detoxification and the initiation of treatment with extended release naltrexone	to examine whether dronabinol, a cannabinoid receptor type 1 partial agonist, reduces opioid withdrawal and increases retention in treatment with extended release naltrexone	US	Bisaga, 2015, US		Opioid dependence	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (8 days inpatient phase and 8 weeks outpatient phase)	- 18 to 60 yo-current opioid dependence	Total: 60THC+40Naltrexone+placebo : 20	THC (Dronabinol) or placebo 5 to 30mg/day (tablets) + Detoxification phase : XR-naltrexone induction (Day 1), buprenorphine (4 mg bid, Day 2), followed by an opioid washout (Days 3 and 4), and then increasing daily doses of naltrexone (Day 5: 3.125 mg, Day 6: 6.25 mg, Day 7: 25 mg) followed by an injection of XR-naltrexone (day 8)	2 Primary outcomes : 1/ Severity of opioid withdrawal, measured with the Subjective Opioid Withdrawal Scale (SOWS) 2/ Retention in treatment	21 patients completed the study, including 14 (THC) and 7 (placebo) 60 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: Mean treatment difference 1/ inpatient phase: p=0.005 favouring THCOutpatient phase: n.s. 2/ p=0.23

MEDLINE	2015	Jetly		The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study	to investigate the efficacy of nabilone capsules (NAB) in reducing the frequency and intensity of nightmares in subjects with PTSD.	Canada	Jetly, 2015, Canada		Post traumatic stress disorder (PTSD)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (2 periods of 7 weeks each, separated by 2 weeks washout interval)	-18 to 65 yo - military personnel referred to a military trauma clinic, with a current diagnosis of PTSD as per DSM-IV-TR, derived from the Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS)	Total: 10	THC (Nabilone) or placebo 0.5 mg to 3.0 mg/day (tablets)	4 Outcomes Change from baseline 1/ Clinician-Administered PTSD Scale CAPS 2/ Clinical Global Impression of Change (CGI-C), 3/ General Well Being Questionnaire (WBQ) 4/ total sleep time (sleep diary)	9 patients completed the study. 10 patients for nabilone and 9 for placebo were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Outcomes: Mean treatment difference: 1/ p= 0.03 favouring THC 2/ p= 0.05 favouring THC 3/ p= 0.04 favouring THC 4/ p= 0.97
MEDLINE	2015	Turcotte	NCT00480181	Nabilone as an Adjunctive to Gabapentin for Multiple Sclerosis-Induced Neuropathic Pain: A Randomized Controlled Trial	to evaluate efficacy and tolerability of nabilone in combination with gabapentin for management of neuropathic pain symptoms in individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)	Canada	Turcotte, NCT00480181, 2015, Canada	Bausch Health Americas, Inc. University of Manitoba	Multiple sclerosis (MS)	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group (9 weeks of treatment)	-18 to 65 yo - RRMS with neuropathic pain and a stable dose (>1,800mg/day) of gabapentin with inadequate pain control (VASpain > 50)	Total : 15 THC: 8 Placebo: 7	THC (Nabilone) or placebo 0.5 to 2mg/day (capsules)	2 Primary outcome: Change from baseline: 1/ Visual analog scale, pain intensity (VASpain) 2/ Visual analog scale, impact of pain on daily activities (VASimpact).	14 patients completed the study, including 7 (THC) and 7 (placebo) 15 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: 1/ Average VASpain during the final 10 days of the trial was significantly lower in the nabilone vs placebo group (p < 0.001) 2/ no significance was found in comparison for VASimpact (P=0.77)
MEDLINE	2015	Van Den Elsen	NCT01608217	Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia	To study the efficacy and safety of low-dose oral tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of dementia-related neuropsychiatric symptoms (NPS).	Netherlands	Van Den Elsen, NCT01608217, 2015, Netherlands	Radboud University Medical Center	Dementia	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group (3 weeks of treatment)	>40 yo- Possible or probable dementia, type Alzheimer, vascular or mixed type dementia	Total: 50 THC: 24 Placebo: 26	THC (Namisol®) or placebo 1.5 mg/day (tablets)	Primary outcome: Change from baseline in neuropsychiatric symptoms i, measured with NPI (neuropsychiatric inventory)	50 patients completed the study and were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: NPI total score decreased in both treatment conditions after 14 days (THC, p =0.002; placebo, p=0.002) and 21 days

															(THC, p=0.003; placebo, p= 0.001). There was no difference between THC and placebo over 21 treatment days (DNPtotal: 3.2, 95% CI -3.6 to 10.0, p>0.05)
MEDLINE	2015	Wallace	NCT00781001	Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy	to determine if vaporized cannabis is effective as an analgesic for the treatment of painful diabetic neuropathy.	US	Wallace, NCT00781001 , 2015, US	Center for Medicinal Cannabis Research	Neuropathic pain	Double-bind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (4 sessions separated by 2 weeks of wash out interval)	- ≥18 yo - Diabetes mellitus type 1 or type 2 with painful diabetic peripheral neuropathy	Total: 16	Cannabis extract or placebo Inhaled vaporized cannabis, using the VOLCANO- System-Vaporizer [VSV] <u>3 actives groups:</u> - low: 1% THC by weight - medium: 4% THC by weight - high: 7% THC by weight	Primary outcome: Change from baseline in Spontaneous Pain Score (VAS)	15 patients completed the study. Primary outcome: Significant difference in spontaneous pain scores between doses (p<0.001). Specific significant comparisons were placebo versus low, medium, high dose (p = 0.031, 0.04 and <0.001 respectively) and high versus low, medium (both p<0.001).
	2020	Wallace*	NCT00781001	A Secondary Analysis from a Randomized Trial on the Effect of Plasma Tetrahydrocannabinol Levels on Pain Reduction in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy	to examines the association between THC plasma levels and pain response in a secondary analysis of data from a recent diabetic neuropathy study that demonstrated a dose-dependent reduction in spontaneous and elicited pain at specific time points.	US	Wallace*, NCT00781001 , 2020, US							Primary outcome: Association between THC plasma levels and pain response	Primary outcome: Results suggested a U-shaped relation whereby pain ratings are greatest at extreme (low and high) levels of THC. The therapeutic window appeared to fall between 16 ng/ml and 31 ng/ml THC plasma level.

ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2015	Reichenback	NCT01598207	A 4-Week Pilot Study With the Cannabinoid Receptor Agonist Dronabinol and Its Effect on Metabolic Parameters in a Randomized Trial	to evaluate the effects of dronabinol on measures of body mass index (BMI), weight, total cholesterol, HDL, triglycerides, high-sensitivity C-reactive protein (HS-CRP), glucose, insulin, leptin, AST, ALT, and LDH	US	Reichenback, NCT01598207, 2015, US		Noncardiac chest pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group study (4 weeks of treatment)	- 18 to 75 yo - at least 2 weekly episodes of chest pain for the last 3 months with normal cardiac evaluation results	Total: 19 THC: 10 Placebo: 8	THC (Dronabinol) or placebo 10-mg/day (capsule)	Outcomes: Change from baseline in measures of : BMI, weight, total cholesterol, HDL, triglycerides, HS-CRP, glucose, insulin, leptin, AST, ALT, and LDH	13 patients completed the study, including 7 (THC) and 6 (placebo) Outcomes: None of the measured values differed significantly Mean treatment difference: BMI p=0.63, Weight p=0.87, Cholesterol p=0.91, HDL p=0.09, TG p=0.19, HS-CRP p=0.63, Glucose p=0.59, Insulin p=0.63, Leptin p=0.63, AST p=0.50, ALT p=0.47, LDH p=0.84
ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2016	Malik**		Dronabinol increases pain threshold in patients with functional chest pain: a pilot double-blind placebo-controlled trial	to evaluate the effects of dronabinol on pain threshold, frequency, and intensity in patients diagnosed with non cardiac chest pain (NCCP).	US	Malik**, 2016, US							4 Outcomes: Change from baseline in 1/ Esophageal balloon distention test (EBDT) 2/ Chest pain symptom questionnaire 3/ Quality of life (short form-36) questionnaire and 4/ Beck anxiety (BAI) and depression inventories (BDI)	Outcomes: Mean treatment difference: 1/ EBDT: p = 0.04, favour THC 2/ Chest pain: total p = 0.0686, favour THC 3,4/ No significant differences for BAI or BDI and short form -36
MEDLINE	2015	Cote		Improving Quality of Life With Nabilone During Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancers: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial	To compare the effects of nabilone versus placebo on the quality of life and side effects during radiotherapy for head and neck carcinomas.	Canada	Cote, 2015, Canada		Cancer	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group study (7 weeks of treatment)	- 18 to 80 yo - squamous cell carcinoma of the oral cavity, the oropharynx, the hypopharynx, and/or the larynx; treated by radiotherapy	Total : 56 THC: 28 Placebo: 28	THC (Nabilone) or placebo First week: 0.5 mg to 4 mg/day (tablets)	Primary outcome: 15-point improvement in the global quality of life scale (items 29-30) of the EORTC QLQ-C30 Quality of Life Questionnaire in the nabilone group.	32 patients completed the study, including 19 (THC) and 13 (placebo) 56 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: No significant quality of life improvement in the nabilone group compared to placebo throughout the entire study period (p = 0.4270)

MEDLINE	2015	Kleine	NCT00695487	Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting: A Randomized Controlled Trial	To evaluate the effectiveness of IV THC in the prevention of Postoperative nausea and vomiting (PONV)	Switzerland	Kleine, NCT00695487, 2015, Switzerland		Postoperative nausea and vomiting (PONV)	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group study	- 18 to 70 yo -ASA physical status I to III scheduled for elective open and laparoscopic gynecological surgery or breast surgery with a planned duration of at least 60 minutes under general anesthesia	Total : 40 THC: 19 Placebo: 21	THC or placebo 0.125 mg/kg THC (injection solution), 10 mg max	Primary outcome: PONV during the first 24 hours after emergence	40 completed the study and were analyzed Primary outcome: The overall incidence of PONV during 24 hours postoperatively, there was no statistically significant difference between the placebo and the THC group (71% vs 63%, P = 0.58)
MEDLINE	2015	Van Den Elsen	NCT01302340	Tetrahydrocannabinol in behavioral disturbances in dementia: a crossover randomized controlled trial in dementia.	to assess the efficacy and safety of oral tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of neuropsychiatric symptoms (NPS) in dementia.	Netherlands	Van Den Elsen, NCT01302340, 2015, Netherlands	Radboud University Medical Center	Dementia	Double-blind, randomised, placebo-controlled cross-over study (2 periods of 3 weeks each = 2 drugs for 3 consecutive days followed by placebo (or vice versa) and separated by a 4days-washout period)	- ≥18 yo - dementia type Alzheimer, vascular or mixed, suffered from clinically relevant neuropsychiatric symptoms, with at least agitation or aggression	Total: 22	THC (Namisol®) or placebo 0.75mg oral THC : block 1-3 1.5mg oral THC : block 4-6	Primary outcome: Change from baseline in neuropsychiatric symptoms , as measured by neuropsychiatric inventory (NPI)	20 patients completed the study, 22 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: THC did not reduce NPI compared to placebo (block 1-3: 1.8, 97.5%CI -2.1 to 5.8; block 4-6: -2.8, 97.5%CI-7.4 to 1.8)
	2016	Van Den Elsen**	NCT01302340	Effects of tetrahydrocannabinol on balance and gait in patients with dementia: A randomised Journal of Psychopharmacology controlled crossover trial	to evaluate the effects of THC on mobility in dementia patients	Netherlands	Van Den Elsen**, NCT01302340, 2016, Netherlands					Total: 18	THC or placebo only 1,5mg	Outcome: Quantitative balance and gait assessments	18 patients were analyzed Outcome: THC significantly increased sway during standing eyes closed (roll angle 0.32[±0.6], p=0.05; pitch angle 1.04[±1.5], p=0.009; pitch velocity 1.96[±3.3]/s, p=0.02), but not during standing eyes open. During preferred speed walking, THC increased stride length (4.3[±5.4] cm, p=0.005) and trunk sway (pitch angle 1.18[±1.6], p=0.005). No effects were

															observed during dual task walking.
ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2016	Carley	NCT01755091	Pharmacotherapy of Apnea by Cannabimimetic Enhancement, the PACE Clinical Trial: Effects of Dronabinol in Obstructive Sleep Apnea (OSA)	to evaluate that dronabinol would dose-dependently reduce OSA severity and daytime sleepiness in comparison to placebo.	US	Carley, NCT01755091, 2016, US	Hektoen Institute for Medical ResearchNational Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)	Obstructive sleep apnea (OSA)	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group study (6 weeks of treatment)	- 21 to 65 yo- Obstructive sleep apnea	Total : 73THC2,5: 21THC10: 27Placebo: 25	THC (Dronabinol) or placebo 2.5 mg/day or 10 mg/day (capsules)	Primary outcome: Change from baseline in the overall apnea-hypopnea index (AHI)	56 patients completed the study, including 17 (placebo), 19 (THC 2,5mg), 20 (THC 10mg)73 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: In comparison to placebo, dronabinol dose-dependently reduced AHI by 10.7 ± 4.4 (p = 0.02) and 12.9 ± 4.3 (p =0.003) events/hour at doses of 2.5 and 10 mg/day, respectively.
MEDLINE	2016	Devries	NCT01551511, NCT01562483	Tetrahydrocannabinol Does not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study	to evaluate the analgesic efficacy, pharmacokinetics, safety, and tolerability of an oral tablet containing purified THC in patients with chronic abdominal pain	Netherlands	Devries, NCT01551511, NCT01562483, 2016, Netherlands	Radboud University Medical Center European Union	Chronic abdominal pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group study (50-52days of treatment)	- ≥18 yo - persistent or intermittent abdominal pain, ≥3 months, developed after a surgical procedure or resulting from chronic pancreatitis,	Total : 65 THC: 31 Placebo: 34	THC (Namisol®) or placebo 9mg/day to 24mg/day THC (capsules)	Primary outcome: Change from baseline in pain intensity (VAS)	2 studies (2 NCT) with same procedures bring together 50 patients completed the study, including 29 (placebo), 21 (THC) 50 patients were analyzed Primary outcome: Mean treatment difference: p=0.901

ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2016	Jadoon	NCT01217112	Efficacy and Safety of Cannabidiol and Tetrahydrocannabinol on Glycemic and Lipid Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Pilot Study	to examine the effects of Cannabidiol (CBD) and D9-tetrahydrocannabinol (THCV) in patients with type 2 diabetes.	UK	Jadoon, NCT01217112, 2016, UK	GW Pharma	Diabetes (type 2)	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group study (13 weeks of treatment)	- ≥18 yo - type 2 diabetes and HbA1c ≤ 10% (86 mmol/mol), HDL-C ≤ 1.3 mmol/L in females and ≤1.2 mmol/L in males, and plasma TGs ≤10 mmol/L	Total : 62 CBD : 13 THCV : 12 CBD/THCV (1/1) : 11 CBD/THCV (20/1) : 12 Placebo: 14	CBD or THC or CBD/THCV or placebo CBD (200 mg/day), THC (10mg/day), CBD + THC (10mg/10 mg/day), CBD + THC (200 mg/10 mg/day)	Primary outcome: Change from baseline in HDL-cholesterol concentrations	56 patients completed the study, including 12 (CBD), 10 (THCV) 11 (CBD/THCV 1/1), 10 (CBD/THCV 20/1) and 13 (placebo) 60 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: No significant effect on HDL cholesterol
ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2016	Levin	NCT01020019	Dronabinol and lofexidine for cannabis use disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	to evaluate the safety and efficacy of dronabinol, a synthetic form of delta-9-tetrahydrocannabinol, a naturally occurring pharmacologically active component of marijuana, and lofexidine, an alpha-2 agonist, in treating cannabis dependence.	US	Levin, NCT01020019, 2016, US	New York State Psychiatric Institute National Institute on Drug Abuse (NIDA)	Cannabis dependence	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group study (11 weeks of treatment)	- 18 to 60 yo - DSM-IV criteria for current marijuana dependence	Total: 122 Lofex-THC: 61 Placebo: 61	THC (Dronabinol) + lofexidine or placebo Maximum dose: lofexidine 1,8mg, dronabinol 60mg per day (capsule)	Primary outcome: Compare the odds of achieving "consecutive abstinence" (defined as at least 21 consecutive days of abstinence based on time line follow back self-report post randomization during titration and maintenance phase)	67 patients completed the study, including 32 (lofex+THC), 35 (placebo). 122 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: There was not a significant effect of treatment on achieving consecutive abstinence (X ² = 0.17, p = 0.68)

MEDLINE	2016	Moreno	NCT01502046	A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington's disease	to test whether Nabiximol was an appropriate medicine for the experimental treatment of Huntington's disease	Spain	Moreno, NCT01502046, 2016, Spain	GW Pharma	Huntington's disease	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (2 periods of 12 weeks each with 4 weeks of titration, washout interval of 4 weeks)	- ≥18 yo - Huntington's disease, Stable baseline medication for at least 6 weeks	Total: 26	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 µL actuation delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD. Maximum of 12 sprays per day	<p>2 Primary outcomes: 1/ Absence of more serious adverse events. 2/ Absence of disease deterioration, scales:a/motorb/ cognitive/ behavioral d/ functional</p> <p>Secondary outcome: Improvement in Unified Huntington Disease Rating Scale (UHDRS) scores:a/motorb/cognitivec/behavioral d/ functional</p>	<p>24 patients completed the study 25 patients were analyzed</p> <p>Primary outcomes: Placebo: 2 SAENabiximol: 0 SAE</p> <p>Secondary: No differences on motor (p = 0.286), cognitive (p = 0.824), behavioral (p = 1.0) and functional (p = 0.581) scores were detected during treatment as compared to placebo.</p>
MEDLINE	2016	Trigo	NCT01748799	Effects of fixed or self-titrated dosages of Sativex on cannabis withdrawal and cravings	to assess the feasibility/effects of fixed and self-titrated dosages of Sativex (1:1 (THC)/ (CBD)) on craving and withdrawal from cannabis among nine community-recruited cannabis-dependent subjects	Canada	Trigo, NCT01748799, 2016, Canada	Centre for Addiction and Mental Health Canadian Institutes of Health Research (CIHR)	Cannabis dependence	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over (ABACADAE design), 8 conditions of 5 weekdays each, including : - 4 conditions = washout periods where individuals were requested to smoking as usual with no medication - 4 conditions = abstinence with interventions Nabiximol or placebo (BCDE)	- 18 to 50 yo - cannabis dependence	Total: 16	<p>THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 µL actuation delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD.</p> <p>4 interventions conditions: - self-titration of placebo, - fixed dose of placebo - self-titration of Sativex (up to a maximum of 40 sprays, equal to 108 mg THC) - fixed dose of Sativex (40 sprays)</p>	<p>3 Primary outcomes: 1/ Adverse events 2/ Withdrawal using Cannabis Withdrawal Scale (CWS) 3/ Craving using Marijuana Craving Questionnaire (MCQ),</p>	<p>9 patients completed the study and were analyzed</p> <p>Primary outcomes: 1/ No significant condition effect on the appearance of the adverse events (F(7,56) = 0.578, and no serious adverse events observed. 2/Participants reported less withdrawal during smoke as usual and fixed Sativex as compared to the corresponding placebo conditions.(F(7,56) = 3.860, p < 0.01) 3/No significant changes were observed in craving scores on the MCQ between experimental conditions (F(7,56) = 0.829, NS)</p>

ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2016	Wilsey	NCT01555983	An Exploratory Human Laboratory Experiment Evaluating Vaporized Cannabis in the Treatment of Neuropathic Pain from Spinal Cord Injury and Disease	to compare the analgesic efficacy of different strengths of vaporized cannabis in participants with pathology of the spinal cord related to traumatic injury or disease.	US	Wilsey, NCT01555983, 2016, US	National Institute on Drug Abuse (NIDA)	Neuropathic pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (3 sessions separated by at least 3 days)	- 18 to 70 yo - pathology of the spinal cord related to traumatic injury or disease with neuropathic pain with pain intensity \geq 4/10	Total: 42	Cannabis extract or placebo 2 doses of THC : - Low 2.9% - High 6.7% Using the volcano vaporizer system	Primary outcome: Percentage of Participants Achieving a Reduction in Pain Intensity of 30% or More	No informations about completion and number analyzed Primary outcome: Eighteen participants (45%, 95% CI: 31-60%) reached that level when on placebo compared to 26 (70%, 95% CI: 54-83%) and 35 (88%, 95% CI: 74-95%) on the lower and higher active doses of cannabis, respectively. Placebo differed from 2.9% (p=0.0242) and 6.7% (p<0.0001) but the two active doses did not significantly differ from each other on this measure (p=0.0606)
MEDLINE	017	Cooper	NCT02249299	Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomised-controlled trial	to evaluate the potential effects of a cannabinoids in ADHD on cognitive impairment and behavioural symptoms	UK	Cooper, NCT02249299, 2017, UK	King's College London South London and Maudsley NHS Foundation Trust	Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group study (6 weeks of treatment)	- 18 to 55 yo - diagnosis of combined type ADHD in accordance with DSM-5.	Total: 30THC:CBD: 15Placebo: 15	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 μ L actuation delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD. Maximum of 14 sprays per day	Primary outcome: Change from baseline in cognitive performance and activity level using the Quantitative Behavioural Test (QbTest)	27 patients completed the study, including 12 (placebo) and 15 (THC:CBD) 26 patients were analyzed, including 11 (placebo) and 15 (nTHC:CBD). The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: no significant difference was found, although the overall pattern of scores was such that the active group usually had scores that were better than the placebo group Mean treatment difference: 0.17, 95%CI-0.40 to 0.07, p=0.16

ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2017	Hill	NCT01347762	Nabilone Pharmacotherapy for Cannabis Dependence: A Randomized, Controlled Pilot Study	to assess the safety, tolerability, and preliminary efficacy of nabilone, a cannabinoid agonist, to treat cannabis dependence.	US	Hill, NCT01347762, 2017, US	Mclean Hospital National Institute on Drug Abuse	Cannabis dependence	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group, (10 weeks of treatment)	-18 to 45 yo - DSM-IV criteria for current cannabis dependence.	Total: 18 THC: 10 Placebo: 8	THC (Nabilone) or placebo 0.5 mg to 2mg/day (capsule)	2 Primary outcomes: Change from baseline in cannabis use assessed via 1/ Self-report of days of use 2/ Twice- weekly urine cannabinoid test	12 patients completed the study, including 6 (placebo) and 6 (THC) 18 patients were analyzed The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcomes: 1/ No significant treatment effect on changes in cannabis use (p=0,29) 2/ No significant treatment effect on changes in the urine cannabinoid levels (p=0.17)
ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2017	McGuire	NCT02006628	Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial	to explore the safety and effectiveness of CBD as an adjunctive treatment in schizophrenia	Poland, Romania, UK	McGuire, NCT02006628, 2017, Poland, Romania, UK	GW Pharma	Schizophrenia	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (8 weeks of treatment)	- 18 to 65 yo - schizophrenia or a related psychotic disorder as defined by DSM-IV.	Total: 88 CBD: 43 Placebo: 45	CBD or placebo 1,0 mg/day of CBD (oral solution)	5 Primary outcomes: Changes from baseline in 1/ Symptom severity scale scores: PANSS total, positive, negative, 2/ General scores and responder analysis Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) score 3/ Improvement score on the Clinical Global Impressions Scale (CGI-I) 4/ Global Assessment of Functioning (GAF) scale score 5/ The composite score on the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS).	83 patients completed the trial, including 43 (placebo) and 40 (CBD) 86 patients were analyzed, including 44 (placebo) and 42 (CBD) The efficacy analyses were intent-to-treat. Outcomes: Mean treatment difference 1/ Total: -2.8 (95% CI -6.5; 0.9) p=0.133 Positive: -1.4 (95% CI -2.5; -0.2) p=0.019, favouring CBD General -1.3 (95% CI -3.2; 0.7) p=0.196 Negative: 0.0 (95% CI -1.3; 1.4) p=0.965 2/ -3.5 (95% CI -7.9;0.9) p=0.965 3/ 20.5 (95% CI: 20.8;20.1) p =0.018, favouring CBD 4/ 3.0 (95% CI -0.4; 6.4) p=0.08 5/ 1.31 (95% CI -0.1; 2.72) p=0.068

ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2018	Lichtman	NCT01262651	Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain	To assess adjunctive nabiximols (Sativex®) in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy.	Belgium, Bulgaria, the Czech Republic, Estonia, Germany, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland, Romania, UK, US	Lichtman, NCT01262651, 2018, Belgium, Bulgaria, the Czech Republic, Estonia, Germany, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland, Romania, UK, US	GW Pharma, Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization	Cancer-related pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (5 weeks of treatment)	- ≥18 yo - cancer-related pain unalleviated by an optimized maintenance dose of step 3 opioid therapy	Total: 397 THC:CBD: 199 Placebo: 198	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 µL actuation delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD. Maximum of 10 sprays per day for 5 weeks.	Primary outcome: Change from baseline to the end of treatment in percent improvement of mean pain NRS score	291 patients completed the study, including 150 (placebo) and 141 (THC:CBD) 397 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: ITT (intention to treat): -10.7% (0.0%;-30.0%) in the nabiximols group and -4.5% (-2.9%;-25.7%) in the placebo group resulting in a mean treatment difference of -3.41% (95%CI: 0.0;-8.16%, p=0.0854). PP (per protocole): -15.5% (nabiximols) and -6.3% (placebo) resulting in a mean treatment effect of -5.49% (95%CI: 0.0;-11.11%, p=0.0378).
ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2017	Devinsky	NCT02091375	Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome	To evaluate the efficacy of CBD for drug resistant seizures in the Dravet Syndrome	US, France, Poland, UK	Devinsky, NCT02091375, 2017, US, France, Poland, UK	GW Pharma	Epilepsy	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (14 weeks of treatment)	- 2 to 18 yo - Dravet Syndrome, with seizures uncontrolled by antiepileptic drug regimen	Total: 120 CBD: 61 Placebo: 59	CBD (100 mg/ml; Epidiolex) or placebo 2.5 mg/kg/day to 20-mg/kg/day (oral solution)	Primary outcome: Change from baseline to the end of treatment in monthly frequency of convulsive-seizures	108 patients completed the study, including 56 (placebo) and 52 (CBD) 120 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: Median change from baseline was -38.9% (IQ1:-69.5; IQ3:-4.9) in the CBD group and -13.3% (-52.5;20.2) in the placebo group. Mean treatment difference: -22.8% (95%CI: -41.1; -5.4, p=0.01).

ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2020	Miller	NCT02224703	Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome A Randomized Clinical Trial	To evaluate the efficacy and safety of a pharmaceutical formulation of cannabidiol, 10 and 20 mg/kg/d, vs placebo for adjunctive treatment of convulsive seizures in patients with Dravet syndrome.	US, Spain, Poland, Netherlands, Australia, Israel	Miller, NCT02224703, 2020, US, Spain, Poland, Netherlands, Australia, Israel	GW Pharma	Epilepsy	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (14 weeks of treatment)	- 2 to 18 yo - Dravet Syndrome, with seizures uncontrolled by antiepileptic drug regimen	Total: 198 CBD10: 66 CBD20: 67 Placebo: 65	CBD (100 mg/mL; Epidiolex) or placebo 2 groups: - CBD10: 10mg/kg/day - CB20: 20mg/kg/day	Primary outcome: Percentage reduction from baseline in convulsive seizure frequency	190 patients completed the study, including 65 (placebo), 61 (CBD20) and 64 (CBD10) 198 patients were analyzed The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: The percentage reduction from baseline in convulsive seizure frequency was 48.7% for CBD10 group and 45.7% for the CBD20 group vs 26.9% for the placebo group; The percentage reduction from placebo was 29.8% (95% CI, 8.4%-46.2%; p=0.01) for CBD10 group and 25.7% (95% CI, 2.9%-43.2%; p=0.03) for the CBD20 group.
MEDLINE	2021	Madanchen*	NCT02091375, NCT02224703	Time to onset of cannabidiol treatment effects in Dravet syndrome: Analysis from two randomized controlled trials	Post hoc analysis of two randomized controlled trials, (NCT02091375) and (NCT02224703) , to estimate the time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effects (seizure reduction and adverse events [AEs]) in patients with Dravet syndrome (DS)		Madanchen*, NCT02091375, NCT02224703, 2021,	GW Pharma	Epilepsy	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (14 weeks of treatment)	- 2 to 18 yo - Dravet Syndrome, with seizures uncontrolled by antiepileptic drug regimen	Total: 318 CBD10: 66 CBD20: 128 Placebo: 124	CBD (100 mg/mL; Epidiolex) or placebo 2.5 mg/kg/day to 20-mg/ kg/day	Outcome: Percentage reduction in cumulative convulsive seizure count for each day to determine a more precise time of onset of antiseizure effect	318 patients were analyzed Outcome: Differences in convulsive seizure reduction between placebo and CBD emerged during titration and became nominally significant by Day 12 for CBD20 (p=0.02) and Day 13 for CBD10 (p=0.03).

ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2017	Fallon	NCT01361607	Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies	To assess the analgesic efficacy of adjunctive Sativex (Δ^9 -tetrahydrocannabinol (27 mg/mL): cannabidiol (25 mg/mL) in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy.	US, UK, Belgium, Bulgaria, Czech Republic, Estonia, Germany, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland, Romania	Fallon, NCT01361607, 2017, US, UK, Belgium, Bulgaria, Czech Republic, Estonia, Germany, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland, Romania	GW Pharma	Cancer-related pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group study (5 weeks of treatment)	- ≥ 18 yo - cancer-related pain that was unalleviated by an optimized maintenance dose of Step 3 opioid therapy	Total: 399 THC:CBD: 200 Placebo: 199	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 μ L actuation delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD. Maximum of 10 sprays per day	Primary outcome: Percent improvement from baseline to the end of treatment in average pain NRS score.	294 patients completed the study, including 158 (placebo) and 136 (THC:CBD) 397 patients were analyzed, including 198 (placebo) and 199 (THC:CBD) The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: Patients in the Sativex group had a median percent improvement from baseline in average pain NRS score of 7.2% compared with 9.5% in the placebo group Mean treatment difference -1.84%; 95%CI: -6.19;1.50; p = 0.274
	2017	Fallon	NCT01424566			Australia, Bulgaria, Germany, Hungary, India, Israel, Italy, Lithuania, Poland, Romania, Spain, Taiwan, UK	Fallon, NCT01424566, 2017, Australia, Bulgaria, Germany, Hungary, India, Israel, Italy, Lithuania, Poland, Romania, Spain, Taiwan, UK	GW Pharma	Cancer-related pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group study Part A (2weeks): nabiximol only, titration phase Part B (5weeks): placebo controlled	- ≥ 18 yo - cancer-related pain that was unalleviated by an optimized maintenance dose of Step 3 opioid therapy	Part B Total: 206 THC:CBD: 103 Placebo: 103	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 μ L actuation delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD. Maximum of 10 sprays per day	Primary outcome: Mean change from the randomization baseline to the end of treatment in average pain NRS score	166 patients completed the study, including 88 (placebo) and 78 (THC:CBD) 206 patients were analyzed The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: Mean average pain scores increased from 3.2 to 3.7 across the treatment period in the Sativex group estimated treatment effect (-0.02; 95% CI: -0.42, 0.38; p = 0.917).

MEDLINE	2017	Levin	NCT02115529	A randomized-controlled trial of nabilone for the prevention of acute postoperative nausea and vomiting in elective surgery	To evaluate the effectiveness of a single dose of nabilone for the prevention of postoperative nausea and vomiting	Canada	Levin, NCT02115529, 2017, Canada		Postoperative nausea and vomiting (PONV)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (1 day of treatment)	- ≥18 yo - scheduled for elective surgery under general anesthesia who had a preoperative risk of PONV greater than 60%	Total: 340 THC: 172 Placebo: 168	THC (Nabilone) or placebo 0,5 mg/day (capsule)	Primary outcome: Incidence of postoperative nausea and vomiting	334 patients completed the study, including 162 (placebo) and 172 (THC) 340 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: There was no difference in the incidence of PONV between groups: 20,9% (N=36/172) in the nabilone group and 21,4% (N=36/168) in the placebo group RR 0.98, 95%CI: 0.89-1.11
MEDLINE	2017	Naftali	NCT01037322	Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial	To assess the effects of cannabidiol on Crohn's disease in a randomized placebo-controlled trial	Israel	Naftali, NCT01037322, 2017, Israel		Crohn's Disease	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group, (8 weeks of treatment)	- 18 to 75 yo - Crohn's disease activity index CDAI > 200	Total: 20 CBD : 10 Placebo : 10	CBD or placebo 20 mg/day (oil, oral administration)	Primary outcome : Reduction of 70 points in CDAI from week 0 to week 8	19 patients completed the study and were analyzed, including 9 (placebo) and 10 (CBD) Primary outcome: Average CDAI before cannabidiol consumption was 337±108 and 308±96 (p=NS) in the CBD and placebo groups, respectively. After 8 weeks of treatment, the index was 220±122 and 216±121 in the CBD and placebo groups, respectively (p = 0,9)
MEDLINE	2017	Schimrigk	NCT00959218	Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients	To evaluate efficacy and long-term safety of dronabinol in the treatment of patients with MS and central neuropathic pain	Germany	Schimrigk, NCT00959218, 2017, Germany	Bionorica research GmbH (Innsbruck, Austria)	Multiple sclerosis (MS)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (16 weeks of treatment)	- 18 to 70 yo - multiple sclerosis with stable disease symptoms and moderate to severe central neuropathic pain at maximal pain	Total: 240 THC: 124 Placebo: 116	THC (Dronabinol) or placebo 7,5 to 15 mg/day (capsules)	Primary outcome: Change from baseline to the end of treatment in pain intensity on the NRS score	209 patients completed the study and were analyzed, including 104 (placebo) and 105 (THC) Primary outcome: Change from baseline was 1,92 (± 2,01; 30%) in the dronabinol group and 1.81 (±1,94; 27%) in

										area for at least 3 months				the placebo group, (p= 0,6760)	
MEDLINE	2018	Abdallah	NCT03060993	Effect of Vaporized Cannabis on Exertional Breathlessness and Exercise Endurance in Advanced COPD: A Randomized Controlled Trial	to test the hypothesis that inhaled vaporized cannabis would alleviate exertional breathlessness and improve exercise endurance by enhancing static and dynamic airway function in COPD.	Canada	Abdallah, NCT03060993, 2018, Canada	McGill University	chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (4 sessions separated by 2 weeks of wash out)	- ≥40 yo - Obstructive Lung Disease stage 3 or 4 COPD	Total 18	Cannabis extract (THC 18.2%, CBD <0.1%); or placebo 35 mg of cannabis administered using the Volcano Digit® vaporize	2 Primary outcomes: 1/ Post-treatment difference in breathlessness intensity ratings during exercise at isotime 2/ Post-treatment difference in exercise endurance time	16 patients completed the study and were analyzed Primary outcomes: 1/ Breathlessness intensity ratings during exercise at isotime (cannabis, 2.7±1.2 Borg units vs. placebo, 2.6±1.3 Borg units, p>0.05) 2/ Exercise endurance time (cannabis, 3.8±1.9 min vs. placebo, 4.2±1.9 min, p>0.05)
ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2018	Boggs	NCT00588731	The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial	to examine the effects of CBD on cognitive impairments associated with schizophrenia and on psychotic symptoms	US	Boggs, NCT00588731, 2018, US	Yale University Stanley Medical Research Institute	Schizophrenia	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (6 weeks of treatment)	- 18 to 65 yo - DSM-IV- TR diagnosis of schizophrenia	Total: 41 CBD: 21 Placebo: 20	CBD or placebo 600 mg/day CBD (capsule)	2 Outcomes: 1/ Cognitive Assessments using the T score of the MCCB 2/ Psychiatric Assessments assessed using the PANSS at baseline	36 patients completed the study and were analyzed, including 18 (placebo) and 18 (CBD) Outcomes Mean treatment difference: 1/p=0.56 2/ p>0.05

ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2018	Devinsky	NCT02224560	Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome	to investigate the efficacy and safety of cannabidiol added to a regimen of conventional antiepileptic medication to treat drop seizures in patients with the Lennox-Gastaut syndrome	UK, US	Devinsky, NCT02224560, 2018, UK, US	GW Pharma	Epilepsy	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (14 weeks of treatment)	- 2 to 55 yo - Lennox-Gastaut syndrome	Total: 225 CBD20: 76 CBD10 mg: 73 Placebo: 76	CBD (100 mg/mL; Epidiolex) or placebo 2 groups: - CBD10: 10mg/kg/day - CB20: 20mg/kg/day	Primary outcome: Change from baseline to the end of treatment in monthly frequency of drop seizures	212 patients completed the study, including 67 (CBD20), 71 (CBD10) and 74 (placebo) 225 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: Median change from baseline was -41,9% (-72,4%;-1,3%) in the CBD 20mg group, -37,2% (-63,8%;-5,8%) in the CBD 10mg group and -17,2% (-37,1%;0,9%) in the placebo group. Mean treatment difference CBD 20mg VS Placebo: -21,6% (95%CI: -34,79%;-6,67%, p= 0,047); CBD 10mg VS placebo: -19,2% (95%CI: -31,2%; -7,7%, p=0,002).
ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2018	Thiele	NCT02224690	Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial	to assess the efficacy and safety of cannabidiol compared with placebo as add-on therapy to existing antiepileptic drugs for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome in children and adults.	US, Netherlands and Poland	Thiele, NCT02224690, 2018, US, Netherlands and Poland	GW Pharma	Epilepsy	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (14 weeks of treatment)	- 2 to 55 yo - Lennox-Gastaut syndrome	Total: 171 CBD: 86 Placebo: 85	CBD (100 mg/mL; Epidiolex) or placebo 2.5 mg/kg/day to 20-mg/kg/day (oral solution)	Primary outcome: Change from baseline to the end of treatment in monthly frequency of drop seizures	156 patients completed the study, including 84 (placebo) and 72 (CBD) 171 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: the median percentage reduction in monthly drop seizure frequency from baseline was 43.9% (IQR -69.6 to -1.9) in the cannabidiol group and 21.8% (IQR -45.7 to 1.7) in the placebo group. Mean treatment difference: -17.21 (95% CI -30.32 to -4.09; p=0.0135)

MEDLINE	2021	Privitera*	NCT02224560 , NCT02224690	Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox–Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials	to estimate time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect (seizure reduction and adverse events [AEs]), we conducted post hoc analyses of data from two randomized, placebo-controlled, Phase 3 trials, (NCT02224560) and (NCT02224690) , of patients with Lennox–Gastaut syndrome.		Privitera*, NCT02224560 , NCT02224690 , 2021,	GW Pharma	Epilepsy	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (14 weeks of treatment)	- 2 to 55 yo - Lennox–Gastaut syndrome	Total: 396 CBD10: 67 CBD20: 168 Placebo: 161	CBD (100 mg/mL; Epidiolex) or placebo 2.5 mg/kg/day to 20-mg/ kg/day (oral solution)	Outcome: Percentage change from baseline in drop seizure frequency	Outcome: Differences in drop seizure reduction between placebo and CBD emerged during the titration period and became nominally significant by Day 6 (p =0.008) for pooled CBD treatment groups.
ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2018	Trigo	NCT01747850	Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence: A pilot randomized clinical trial	to determine if the self-titrated dosage was well tolerated and sufficient to observe any effects on cannabis use, craving and withdrawal in comparison with placebo.	Canada	Trigo, NCT01747850 , 2018, Canada	GW Pharma	Cannabis dependence	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (12 weeks of treatment)	- 18 to 65 yo - DSM-IV criteria for current cannabis dependence;	Total: 40 THC:CBD: 20 Placebo: 20	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Maximum of 42 sprays, equal to 113.4 mg THC/105 mg CBD/day	Primary outcome: Tolerability (adverse events) 3 Secondary outcomes: 1/ Cannabis use (self report) 2/ Withdrawal (score MWC) 3/ Cannabis craving(score MCQ)	27 patients completed the study, including 14 (placebo) and 13 (THC:CBD) 40 patients were analyzed The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: Tolerability : Rates of adverse events did not differ between treatment arms p=0,654 and no serious adverse events were reported Secondary outcomes: mean treatment difference 1/Cannabis use: p=0,179 2/ Withdrawal: p= 0,593 3/ Craving: p=0,438

MEDLINE	2018	Turcott	NCT02802540	The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial	to evaluate the effect of nabilone vs. placebo in lung cancer patients diagnosed with anorexia	Mexico	Turcott, NCT02802540, 2018, Mexico	Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico	Cancer-related anorexia	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (8 weeks of treatment)	- 18 to 75 yo - Advanced NSCLC, diagnosed with anorexia according to the Anorexia/Cachexia Scale	Total: 47 THC: 22 Placebo: 25	THC (Nabilone) or placebo 0.5 mg to 1.0 mg/day Nabilone (capsule)	5 Primary outcomes: Change from baseline: 1/ Anorexia (section AC/S of FAACTtool 2/ Patient perception of loss of appetite (VAS) 3/ Body weight 4/ BMI 5/ Subjective global assessment (PG-SA) for nourishment 6/ food intake using SNUT program	22 patients completed the study, including 13 (placebo) and 9 (nabilone) 33 patients were analyzed, including 19 (placebo) and 14 (nabilone) Primary outcome: Mean treatment difference 1/ p = 0.929 2/ p = 0.219 3/ p = 0.724 4/ p = 0.854 5/ no result 6/ p = 0.123
MEDLINE	2018	Weizman	NCT02560545	Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity	To characterize the functional brain changes involved in δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) modulation of chronic neuropathic pain.	Israel	Weizman, NCT02560545, 2018, Israel	Tel-Aviv Sourasky Medical Center	Neuropathic pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (2 sessions separated by at least a week of washout interval)	- 27 to 40 yo Neuropathic lower limb radicular pain	Total: 15	Cannabis extract or placebo oil sublingually (20% THC) THC dosage = 15.4 \pm 2.2 mg/day	Primary outcome: Change from baseline in Pain assessment on a 0–100 VAS	No information for patient's completion and number analyzed Primary outcome: Compared with placebo, THC significantly reduced the subjective perceived ongoing pain (p < 0.005)
MEDLINE	2018	Marková		Sativex® as Add-on therapy Vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial	To evaluate the efficacy of Sativex oromucosal spray as add-on therapy to optimized standard antispasticity treatment in patients with moderate to severe multiple sclerosis spasticity	Czech Republic, Austria	Marková, 2018, Czech Republic, Austria	Almirall Hermal GmbH and Almirall S.A	Multiple sclerosis (MS)	Phase A: Identification of responders (4 weeks of treatment) 4 weeks washout interval Phase B: Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (12 weeks of treatment)	- \geq 18 years - MS and spasticity symptoms for at least 12 months	Phase A: Total: 191 Phase B: Total: 106 THC/CBD: 53 Placebo: 53	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 μ L actuation delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD. Maximum of 12 sprays/d.	Primary outcome: Proportion of responders (defined as achievement of \geq 30% improvement in the MS spasticity NRS score from Phase B baseline)	96 patients completed the study including 46 (placebo) and 50 (THC:CBD) 106 patients were analyzed The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: The proportion of responders was significantly greater with THC:CBD spray than placebo: 77,4% in sativex group (N=41/53) and 32,1% in placebo group (N=17/53). OR: 7.0 (95%CI: 2.9;16.7, p<0.0001).

	2020	Meuth*		Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial	to determine whether patients' disability status, spasticity severity and spasticity duration at baseline might influence response to treatment.		Meuth*, 2020,								<p>2 Outcomes: Change from baseline in : 1/ Spasticity severity (0-10 Numerical Rating Scale [NRS] scores) 2/ Pain severity (0-10 NRS scores)</p> <p>In defined subgroups: - Expanded Disability Status Scale [EDSS] score subgroups (< 6 and ≥ 6); - Spasticity severity 0-10 NRS score subgroups (4 to ≤ 6 and > 6) - Spasticity duration subgroups (< 5 and ≥ 5 years).</p>	<p>Outcomes: change from baseline</p> <p>1/ - EDSS score < 6 subgroup: -3.21 (2.34) with NAB and -1.80 (2.43) with PB (p = 0.0127). - EDSS ≥ 6 subgroup: -3.54 (1.82) with NAB and -1.43 (2.32), with PB (p = 0.0002) - NRS score ≤ 6 subgroup: -2.70 (1.65) with NAB and -1.66 (1.72) with PB (p = 0.1373) - NRSscore > 6 subgroup: -3.68 (2.16) with NAB and -1.60 (2.59), with PB (p < 0.0001). - Spasticity duration ≤ 5years subgroup: 3.71 (2.14) with NAB and -1.73 (2.32) with PB (p = 0.0073) - Spasticity duration > 5years subgroup: -2.86 (1.85) with NAB and -1.47 (2.46) with PB (p = 0.0004).</p> <p>2/ - EDSS score < 6 subgroup: -2.50 (2.37) with NAB and -1.85 (2.29) with PB (p = 0.1284) - EDSS ≥ 6 subgroup: -3.49 (2.41) with NAB and -1.98 (2.02) with PB (p = 0.003) - NRS score ≤ 6 subgroup: -2.36 (1.51) with NAB and -2.07 (1.54) with PB (p = 0.4979) - NRSscore > 6 subgroup: -3.31 (2.67) with NAB and -1.85 (2.35) with PB (p = 0.0008) - Spasticity duration ≤ 5years subgroup: -2.29 (2.18) with NAB and -1.52 (2.22) with</p>
--	------	--------	--	--	--	--	---------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

																PB (p = 0.0307) - Spasticity duration > 5 steers subgroup: -3.48 (2.47) with NAB and -2.22 (2.07) with PB (p = 0.0108)
MEDLINE	2018	Riva	NCT01776970	Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial	to explore the safety and effects of a standardised oral spray (nabiximols) containing a defined combination of THC and cannabidiol on spasticity related to motor neuron disease.	Italy	Riva, NCT01776970, 2018, Italy	Ospedale San Raffaele Fondazione Salvatore Maugeri Niguarda Hospital University of Padova	Lateral sclerosis related spasticity	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (6 weeks of treatment)	- 18 to 80 yo - lateral sclerosis with spasticity	Total: 60 THC:CBD: 30 Placebo: 30	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 µL actuation delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD. Maximum of 12 sprays per day.	Primary outcome: Change from baseline in scores on the Modified ashworth scale (MAS)	59 patients completed the study and were analyzed, including 29 (THC:CBD) and 30 (placebo). The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: MAS scores had improved by a mean of 0.11 (SD 0.48) in the nabiximols group and deteriorated by a mean of 0.16 (0.47) in the placebo group. Mean treatment difference: -0.32 [95% CI -0.57 to -0.069]; p=0.013	
MEDLINE	2018	Bhattacharya		Effect of Cannabidiol on Medial Temporal, Midbrain, and Striatal Dysfunction in People at Clinical High Risk of Psychosis: A Randomized Clinical Trial	To investigate the neurocognitive mechanisms that underlie the therapeutic effects of CBD in psychosis	UK	Bhattacharya, 2018, UK		Clinical high risk of psychosis (CHR)	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group study (3 weeks of treatment)	- 18 to 35 yo - antipsychotic medication-naïve participants at CHR and healthy patients for control group	Total: 52 CBD: 16 Placebo: 17 Control: 19	CBD or placebo 600 mg/day CBD (capsule)	Primary outcome: Brain activation during the memorization process: encoding and recall, indexed using the blood oxygen level-dependent hemodynamic response fMRI signal.	No information about patient's completion. 50 patients were analyzed including 19 (placebo), 19 (control) and 15 (CBD). Primary outcome: Activation in the CBD group was greater than in the placebo group but lower than in the control group (parahippocampal gyrus/midbrain: CBD: median, -0.013; IQR, -0.027 to 0.002; placebo: median, -0.007; IQR, -0.019 to 0.008; control: median, 0.034; IQR, 0.005 to 0.059); the level of activation in the CBD group was thus intermediate to that in the other 2 groups. No significant	

															group differences in task performance.
MEDLINE	2019	L.Hurd	NCT02539823	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	to investigate the potential of cannabidiol (CBD), a nonintoxicating phytocannabinoid, to reduce cue-induced craving and anxiety,	US	L.Hurd, NCT02539823, 2019, US	GW Pharma	Heroin dependance	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (2 weeks of treatment)	- 21 to 65 yo - Abstinent men and women with heroin use disorder	Total: 50 CBD400: ? CBD800: ? Placebo: ?	CBD (100 mg/mL; Epidiolex) or placebo 400 mg or 800 mg/day (oral solution)	2 Primary outcome: Change from baseline on the visual analogue scale for : 1/ Craving (VAS-C) 2/ Anxiety (VAS-A)	42 patients completed the study and were analyzed, including 14 (CBD400), 13 (CBD800) and 15 (placebo) Primary outcomes: 1/ Mean treatment difference, p<0.0001 - mean difference score for 400 mg of CBD=0.44 - mean difference score for 800 mg of CBD=0.23 No significant difference between the two CBD doses. 2/ Mean treatment difference, p=0.007 - mean difference for 400 =0.48 - mean difference for 800mg =0.24 No significant difference in anxiety between the two CBD groups.

MEDLINE	2019	Lintzeris		Nabiximols for the Treatment of Cannabis Dependence A Randomized Clinical Trial	To examine the safety and efficacy of nabiximols in the treatment of patients with cannabis dependence.	Australia	Lintzeris, 2019, Australia	GW Pharma University of Sydney	Cannabis dependence	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (12 weeks of treatment)	- 18 to 65 yo cannabis dependence, without addiction to alcohol or other drugs (except nicotine/cafeine)	Total: 128 THC: CBD: 61 Placebo: 67	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each nabiximols spray delivers 0.1 mL, comprising 2.7 mg of THC and 2.5 mg of cannabidiol (CBD); The maximum daily dose (to end week 12) was 32 oromucosal sprays (86.4 mg of THC and 80 mg of CBD) in 4 divided doses.	Primary outcome: Self-reported total days of illicit cannabis use during weeks 1 to 12	60 patients completed the study, including 30 (placebo) and 30 (THC: CBD) 128 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: The placebo group reported significantly more days using cannabis during the 12 weeks (mean [SD], 53.1 [33.0] days) than the nabiximols group (mean [SD], 35.0 [32.4] days; Mean treatment difference: 18.6 days; 95% CI, 3.5-33.7 days; p=0.022) 2020: additional study after 12 weeks follow-up to evaluate withdrawal symptoms: A significantly higher proportion of the nabiximols group (14/61; 23%) than the placebo group (6/67; 9%) reported abstinence from cannabis in the previous 28 days at the week-24 research interview OR=3.0, CI: 1.1, 9.1; p=0.035, NNT=8, CI: 4, 71).
MEDLINE	2019	Nitecka-Buchta	NCT03994640	Myorelaxant Effect of Transdermal Cannabidiol Application in Patients with TMD: A Randomized, Double-Blind Trial	to evaluate the efficiency of the myorelaxant effect of CBD after the transdermal application in patients with myofascial pain.	Poland	Nitecka-Buchta, NCT03994640, 2019, Poland	Medical University of Silesia	Temporo mandibular disorder	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (2 weeks of treatment)	- 18 to 60 yo -Temporo mandibular disorder	Total: 60 CBD: 30 Placebo: 30	CBD or placebo 7.3% CBD, topical use	2 Primary outcomes: Change from baseline in: 1/ sEMG activity of masseter muscle 2/ pain intensity (VAS)	60 patients completed the study and were analyzed Primary outcomes: 1/ sEMG masseter muscle activity was significantly decreased in CBD group (11% in the right masseter muscle and 12,6% in the left masseter muscle) VS placebo (0,23% right and 3,3% left), p<0.05 2/ Pain intensity was

																significantly decreased in CBD group: 70.2% reduction VS placebo group: 9.81% reduction. p<0.05
MEDLINE	2019	Van de Donk		An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia	to explore the effect of pharmaceutical-grade cannabis in patients with chronic pain caused by the fibromyalgia (FM) syndrome	Netherlands	Van de Donk, 2019, Netherlands	Bedrocan International BV	Fibromyalgia	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (4sessions separated by 2 weeks of wash out interval)	- ≥18 yo - fibromyalgia diagnosis and pain score ≥ 5 for most of the day	Total: 25	Cannabis extract or placebo Vapor inhalation of 3 varieties of Cannabis sativa L: (a) Bedrocan: 22%THC/<1% CBD (b) Bediol: 6.3%THC/8% CBD (c) Bedrolite: <1%THC/6,3% CBD	3 Primary outcomes: Change from baseline in: 1/ Pressure pain test, using an algometer 2/ Electrical pain test (threshold + tolerance) using a computer stimulator 3/ Spontaneous pain (VAS)	20 patients completed the study and were analyzed Primary outcomes: 1/ (a)p= 0.006 favoring bedrocan; (b)p < .001 favoring bediol; (c)p= 0.095 2/ Threshold: (a)p= 0.383; (b)p= 0.825; (c)p= 0.954 Tolerance : (a)p= 0.806; (b)p=0.581; (c)p= 0.900 3/ (a)p= 0.678; (b)p=0.293; (c)p=0.351	
MEDLINE	2019	Herrmann	NCT02351882	Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease	To investigate the efficacy and safety of nabilone for agitation in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease (AD)	Canada	Herrmann, NCT02351882, 2019, Canada	Sunnybrook Health Sciences Centre	Alzheimer's disease	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (2 periods of 6 weeks each, separated by 1 week washout interval)	- ≥55 yo - Major Neurocognitive Disorder due to AD, or both Major Neurocognitive Disorder due to AD and Major Vascular Neurocognitive Disorder	Total: 39	THC (Nabilone) or placebo 0,25 to 2 mg/day (capsules)	Primary outcome : Agitation (Cohen Mansfield Agitation Inventory [CMAI])	33 patients completed the study. 38 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: Mean treatment difference: -4.0 (-6.5 to -1.5), p=0.003 favoring nabilone over placebo	
MEDLINE	2020	Abrams	NCT01771731	Effect of Inhaled Cannabis for Pain in Adults With Sickle Cell DiseaseA Randomized Clinical Trial	To determine whether inhaled cannabis is more effective than inhaled placebo in relieving chronic pain in adults with sickle cell disease (SCD)	US	Abrams, NCT01771731, 2020, US	University of California, San Francisco	Sickle Cell Disease related pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (2 periods of 5 days each, separated by 30 days washout interval)	- ≥18 yo - hemoglobin SS and chronic SCD-related pain receiving opioid analgesic therapy	Total: 27	Cannabis extract or placebo Cannabis plant material containing 4.4% THC and 4.9% CBD Medications were vaporized in a vaporizer. Participants self-titrated their doses but were encouraged to inhale at least 1 full bag of vapor	Primary outcome : Change from baseline in chronic pain (VAS)	23 patients completed the study and were analyzed Primary outcome: - 5.3 (8.1) on day 1 (p=0.51), - 10.9 (7.0) on day 2 (p=0.12), - 16.5 (9.2) on day 3 (p=0.07), - 8.9 (6.7) on day 4 (p=0.19), - 8.2 (8.1) on day 5(P=0.32)	

ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2020	Colwill	NCT03604341	Cannabinoids for Pain Control During Medical Abortion	To evaluate whether prophylactic dronabinol, a synthetic tetrahydrocannabinol, reduces pain during medical abortion.	US	Colwill, NCT03604341, 2020, US	Oregon Health and Science University, Society of Family Planning	Medical abortion	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (1 day of treatment)	- ≥21 yo - confirmed pregnancy of 70 days of gestation or less or pregnancies of unknown locations at 35 days of gestation or longer	Total: 70 THC: 35 Placebo: 35	THC (Dronabinol) or placebo 5mg/day (capsule)	Primary outcome: Maximum pain scores on the 11-point numeric rating scale during the 24 hours after misoprostol administration.	66 patients completed the study, including 33 (placebo) and 33 (THC) 70 patients were analyzed Primary outcome: no difference between groups in the median maximum pain score reported or median pain scores at any timepoint. p=0.82
MEDLINE	2020	H Xu		The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities	To investigate the effectiveness of topical CBD-enriched emu oil in the symptomatic treatment of chronic pain from peripheral neuropathy of the lower extremities	US	H Xu, 2020, US		Neuropathic pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group study (4 weeks of treatment)	"- ≥18 yo - symptomatic peripheral neuropathy	Total: 29 CBD: 15 Placebo: 14	CBD or placebo Topical CBD oil (250 mg of CBD per 3 fl. oz container)	Primary outcome: Change from baseline on the scores of the different domains on the Neuropathic Pain Scale	23 patients completed the study, including 11 (placebo) and 12 (CBD) 29 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: Mean treatment difference - Intense: p= 0,00901, favoring CBD - Sharp: p= 0.00000255, favoring CBD - Hot: p= 0,332 - Dull: p=0,243 - Cold: p=0,0434, favoring CBD - Sensitive: p=0,199 - Itchy: p=0,00108, favoring CBD - Unpleasant: p=0,366 - Deep: p=0,0635 - Surface: p= 0,119

MEDLINE	2020	Martins de faria		Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease	to evaluate the effects of acute CBD administration at a dose of 300 mg on anxiety measures (subjective and physiological) and tremor induced by the Simulated public speaking test (SPST) in individuals with PD	Brazil	Martins de faria, 2020, Brazil		Parkinson's disease (PD)	Double-blind, randomised, placebo-controlled cross-over study (2 sessions separated by 15 days washout)	- ≥18 yo - idiopathic Parkinson's disease	Total: 24	CBD or placebo 300mg/day CBD (capsules)	Outcomes: Changes from baseline in Visual analog mood scales (anxiety, sedation, cognitive impairment and discomfort)	No information about patient's completion 23 patients were analyzed Primary outcomes: Visual analog mood scales: statistically significant differences in the VAMS anxiety factor for the drug (p=0.021) favoring CBD. The VAMS cognitive impairment (p=0.396), sedation (p=0.119) and discomfort (p=0.838) factors did not show significant differences in relation to the drug.
MEDLINE	2020	Efron		A pilot randomised placebo-controlled trial of cannabidiol to reduce severe behavioural problems in children and adolescents with intellectual disability	to investigate the feasibility of conducting a randomised placebo-controlled trial of cannabidiol to reduce SBP in children with ID	Australia	Efron, 2020, Australia		Intellectual disability	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (8 weeks of treatment)	- 8 to 16 yo - Intellectual disability and severe behavioural problems	Total: 8CBD: 43 Placebo: 45	CBD or placebo 5mg/kg/day to 20mg/kg/day with a maximum dose of 1000 mg/day (oil, oral administration)	Outcomes: Summary score from the ABC-I2	8 patients completed the study and were analyzed Outcomes: Although not powered for assessment of efficacy, there appeared to be a larger reduction in ABC-I score compared with baseline in the CBD group (mean reduction 12 points compared with 2.5 points)
MEDLINE	2020	Fairhurst	NCT01898520	Efficacy and safety of nabiximols cannabinoid medicine for paediatric spasticity in cerebral palsy or traumatic brain injury: a randomized controlled trial	To assess the efficacy, safety, and tolerability of oromucosal nabiximols cannabinoid medicine as adjunct therapy for children with spasticity due to cerebral palsy/traumatic central nervous system injury with inadequate response to existing treatment.	UK, Israel, Czech Republic	Fairhurst, NCT01898520, 2020, UK, Israel, Czech Republic	GW Pharma	Spasticity	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (12 weeks of treatment)	- 8 to 18 yo - Children with a non-progressive upper motor neurone syndrome associated with cerebral palsy or another central nervous injury after birth	Total: 72 THC:CBD: 47 Placebo: 25	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 µL actuation delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD. Maximum of 12 sprays per day	Primary outcome: Change from baseline in spasticity on a 0 to 10 NRS score	68 patients completed the study, including 44 (THC:CBD) and 24 (placebo) 72 patients were analyzed The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: No difference was noted in the spasticity 0 to 10 NRS score between the nabiximols and placebo groups, Mean treatment

															difference: -0.166 (95% CI -1.119 to 0.787; p=0.7291)
MEDLINE	2020	Almog		The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective- dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial	To test the pharmacokinetics, analgesic effect, cognitive performance and safety effects of an innovative medical device that enables the delivery of inhaled therapeutic doses of Δ9-Tetrahydrocannabinol (THC) in patients with chronic pain.	Israel	Almog, 2020, Israel	Syqe Medical	Chronic pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (3 sessions, washout interval of at least 2 days)	- ≥18 yo - chronic pain with a baseline pain intensity of 6 or above on a 10-cm visual analog scale	Total: 27	Cannabis extract (Bedrocan: 22% THC, < 0.1% cannabidiol (CBD), < 0.2% cannabinol (CBN)) Single inhalation of THC: 0.5mg, 1mg or placebo	Primary outcome : Change from baseline in pain intensity from baseline (VAS)	25 patients completed the study 23 patients in the placebo, 22 in 0.5 mg, and 24 in 1.0 mg were analyzed Primary outcome: The reduction in VAS score was statistically significantly larger in the 1.0 mg compared to the placebo and the 0.5 mg dose (RM-ANOVA, p = 0.0015 [95% CI, 0.53;2.23], p =0.0058 [95% CI, 0.35;2.08], respectively). 0,5mg was not statistically significantly different compared to the placebo.
MEDLINE	2020	Chaves		Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial	To determine the benefit of a tetrahydrocannabinol (THC)-rich cannabis oil on symptoms and quality of life of fibromyalgia patients.	Brazil	Chaves, 2020, Brazil		Fibromyalgia	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (8 weeks of treatment)	- ≥18 yo - women with fibromyalgia diagnosis with moderate to severe symptoms despite therapies	Total: 18 THC:CBD: 9 Placebo: 9	Cannabis extract or placebo 1.22 mg THC/ 0.02 mg CBD/day (oil, oral administration) With subsequent increases according to symptoms	Primary outcome : Change from baseline in Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	17 patients completed the study, including 9 (placebo) and 8 (THC/CBD) 17 patients were analyzed Primary outcome: Cannabis group presented a statistically lower total score on the FIQ compared with the placebo group (p<0.005). Comparing pre- and postintervention FIQ mean scores in each group, the cannabis group presented a statistically significant reduction, going from 75.5 to 30.5 points (P < 0.001). At the same time, the placebo group maintained its score (P = 0.07).

MEDLINE	2020	Freeman	NCT02044809	Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial	to identify which (if any) dose of cannabidiol was most efficacious at reducing cannabis use compared with placebo.	UK	Freeman, NCT02044809, 2020, UK	University College, London	Cannabis dependence	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study), design bayesian (4 weeks of treatment)	- 16 to 60 yo- DSM-5 criteria for a cannabis use disorder	<p><u>First stage:</u> Total: 48 CBD 200mg: 12 CBD 400mg: 12 CBD 800mg: 12 Placebo: 12</p> <p><u>Second stage:</u> Total: 48 + 34 CBD 200mg: X CBD 400mg: 12 + 12 800mg: 12 + 11 Placebo: 12 + 11</p>	<p>CBD or placebo 3 doses: 200mg, 400mg, 800mg CBD per day (capsules)</p>	<p>2 Primary outcomes: 1/ Diminution from baseline in cannabis use: -urine (THC-COOH:creatinine ratio) 2/ Self-report (days per week with abstinence from cannabis) Calcul of posterior probabilities (if P>0.9, cannabidiol is better than placebo)</p>	<p>200mg dose, judged ineffective (interim analysis) was eliminated from trial 67 patients completed the study, including 21 (placebo), 23 (CBD400) and 23 (CBD800) 70 patients were analyzed, including 23 (placebo), 24 (CBD400) and 23 (CBD800) The efficacy analyses were intent-to-treat.</p> <p>Primary outcomes: 400 mg vs placebo - Decreased THC-COOH:creatinine ratio by 94.21 ng/mL (95% CI -161.83 to -35.56) P = 0.9995 - Increased abstinence from cannabis by 0.48 days per week (0.15 to 0.82). P = 0.9966 800 mg vs placebo - decreased THC-COOH:creatinine ratio by 72.02 ng/mL (95% CI -135.47 to -19.52) P = 0.9965 - increased abstinence from cannabis by 0.27 days per week (-0.09 to 0.64). P = 0.9247</p>
MEDLINE	2020	Grimison		Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial	to evaluate an oral THC:CBD cannabis extract for prevention of refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV).	Australia	Grimison, 2020, Australia		Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (2 chemotherapy cycle (1:1) of 5 days)	- ≥18 yo - malignancy of any stage, with intravenous chemotherapy of moderate or high emetogenic risk, had refractory CINV in earlier chemotherapy cycles despite	Total: 81	<p>Cannabis extract (THC:CBD) or placebo THC(2,5mg)/CBD(2,5mg)/capsule Self titrate dose (max 4 capsules/day)</p>	<p>Primary outcome : Proportion of participants with complete response during 0-120 h from chemotherapy. (defined as no vomiting and no use of rescue medications during the overall phase of treatment)</p>	<p>72 patients completed the study and were analyzed</p> <p>Primary outcome: The addition of THC:CBD to guideline-consistent anti-emetics during chemotherapy increased the proportion of participants with complete response during the overall phase of treatment (0-120 h) from 14% to</p>

										guideline-consistent antiemetic prophylaxis				25% (RR) 1.77, 90% CI 1.12-2.79, p= 0.041 compared to placebo	
ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2020	Peball	NCT03769896	Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease are Reduced by Nabilone	to assess the efficacy and safety of nabilone a synthetic tetrahydrocannabinol analogue, as a treatment for non-motor symptoms (NMS) in Parkinson's disease (PD)		Peball, NCT03769896, 2020,	Medical University Innsbruck	Parkinson's disease (PD)	Step 1: Open label nabilone titration phase and identification of responders Step 2: Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (4 weeks of treatment)	- ≥30 yo - PD, score of ≥ 4 points on the Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) with ≥ 2 points in the item for anxiety (1.4) or pain (1.9)	Total: 38 THC: 19 Placebo: 19	THC (Nabilone) or placebo 2 mg/day (capsule)	Primary outcome : Change of the MDS-UPDRS-I score from randomization to the termination visit (0–52 points with higher scores indicating greater symptom severity).	38 patients completed the study and were analyzed Primary outcome : Mean change of the MDS-UPDRS-I was 2.63 (95% confidence interval [CI] 1.53 to 3.74, p = 0.002, effect size = 1.15) in the placebo versus 1.00 (95% CI –0.16 to 2.16, p = 0.280, effect size = 0.42) in the nabilone-group (difference: 1.63, 95% CI 0.09 to 3.18, p = 0.030, effect size = 0.66).
MEDLINE	2021	Almeida		Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder	to assess the efficacy and safety of CBD for REM sleep behaviour disorder (RBD) in Parkinson's disease	Brazil	Almeida, 2021, Brazil		Parkinson's disease (PD)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (14 weeks of treatment)	- ≥18 yo - PD, have a polysomnographic (PSG) diagnosis of RBD	Total: 36CBD: 20Placebo: 16	CBD or placebo 75mg to 300mg/day CBD (capsules)	2 Primary outcomes : 1/ Difference in the mean total number of nights with events suggestive of RBD per week on sleep diary 2/ Changes from baseline the Clinical Global Impression (CGI) scale, (a) severity and (b) amelioration	33 patients completed the study, including 16 (placebo) and 17 (CBD)33 patients were analyzed Primary outcomes : Mean treatment difference 1/ p=0.504 2/ (a) p=0.672 (b) p=0.996
MEDLINE	2021	Bebee		The CANBACK trial: a randomised, controlled clinical trial of oral cannabidiol for people presenting to the emergency department with acute low back pain	To assess the analgesic efficacy and safety of single-dose oral cannabidiol (CBD) as an adjunct to standard care for patients presenting to an emergency department with acute low back pain	Australia	Bebee, 2021, Australia		Pain	Double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (1 day of treatment)	- ≥18 yo - acute non-traumatic low back pain	Total: 100 CBD: 50 Placebo: 50	CBD or placebo 400 mg CBD/day (oil, oral administration)	Primary outcome : Verbal numerical pain score (range, 0–10) two hours after administration of CBD or placebo	100 patients completed the study and were analyzed Primary outcome: Mean pain scores at two hours were similar for the CBD (6.2 points; 95% CI, 5.5–6.9 points) and placebo groups (5.8 points; 95% CI, 5.1–6.6 points; Mean treatment difference: –0.3 points; 95% CI, –1.3; 0.6 points, p>0.05)

ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2021	Bonn-Miller	NCT02759185	The short-term impact of 3 smoked cannabis preparations versus placebo on PTSD symptoms	To collect preliminary data on the safety and potential efficacy of three active concentrations of smoked cannabis compared to placebo in the treatment of PTSD among military veterans.	US	Bonn-Miller, NCT02759185, 2021, US	Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies	Post traumatic stress disorder (PTSD)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (3 weeks of treatment)	- ≥18 yo - DSM-5 criteria for PTSD with symptoms of at least six months in duration	Total: 80 THC: 20 CBD: 20 THC:CBD: 20 Placebo: 20	Cannabis extract or placebo Inhaled THC = + 2% THC + < 0.05% CBD) CBD = 11% CBD + 0.50% THC; THC+CBD = 7.9% THC + 8.1% CBD	Primary outcome : Change from baseline in PTSD symptom severity using the Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 Total Severity Score (CAPS- 5)	74 patients completed the study, including 20 (placebo), 18 (THC), 19 (CBD) and 17 (THC+CBD) 74 patients were analyzed Primary outcome: Mean treatment difference: p = 0.15 Other measures: the validity of study blinding to active or inactive treatment was assessed by asking participants and clinicians to independently guess whether the participant was randomized to an active (THC, CBD, THC+CBD) or inactive (placebo) treatment group at the end : - 60% of placebo participants guessed, 58% of High CBD participants guessed, and 100% guessed in the THC and THC+CBD groups - 45% of clinicians accurately guessed placebo participants, 16% accurately guessed CBD participants and 100% guessed THC or THC+CBD participants.
MEDLINE	2021	Gao		Novel cannabidiol aspartame combination treatment (JW-100) significantly reduces ISGA score in atopic dermatitis: Results from a randomized double-blinded	to demonstrate the effectiveness of a novel cannabidiol (CBD) and aspartame formulation, JW-100, in relieving signs and symptoms of AD.	???	Gao, 2021, ???		Atopic dermatitis	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (2 weeks of treatment)	- ≥18 yo - Atopic dermatitis	Total: 57 W100CBD+Asp: 18 CBD: 22 Placebo: 17	CBD with aspartame or CBD or placebo Local application at least twice daily	Primary outcome : Change from baseline in the investigator's Static Global Assessment (ISGA) score	57 patients were analyzed No information about patient's completion Primary outcome: For W-100 group the reduction in ISGA score was significant (1.28, p = 0.042) For CBD only, the reduction in ISGA was

				placebo-controlled interventional study												not significant (0,810, p = 0,699)
MEDLINE	2021	Kock	NCT04700930	Cannabidiol Cigarettes as Adjunctive Treatment for Psychotic Disorders – A Randomized, Open-Label Pilot-Study	to clarify the antipsychotic potential of CBD used as adjunctive therapy simulating a naturalistic setting.	Switzerland	Kock, NCT04700930, 2021, Switzerland	Psychiatric Hospital of the University of Basel	Psychotic disorders	Open-label, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (4 weeks of treatment)	- 18 to 65 yo - psychotic patients with schizophrenia or psychotic disorders and comorbid tobacco use disorder	Total: 31 CBD: 16 Placebo: 15	CBD (cigarette) or placebo (tobacco cigarette) 20mg of CBD per cigarette, on-demand medication	5 Primary outcomes : Change from baseline: 1/ Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) 2/ Brøset Violence Checklist 3/ the Beck's Depression Inventory (BDI) 4/ the Subjective Well-Being Under Neuroleptics Scale short form (SWN-K) 5/ antipsychotic medication equivalent doses.	21 patients completed the study, including 10 (placebo) and 11 (CBD) 11 participants in CBD group and 7 in placebo group were analyzed. Primary outcomes: No significant group differences 1/ 0,016 (SD: 0,334) p= 0,962 2/ -0,010 (SD: 0,005) p= 0,059 3/ 0,122 (SD: 0,094) p= 0,198 4/ 0,156 (SD: 0,283) p= 0,595 5/ 0,265 (SD: 0,156) p= 0,091	
MEDLINE	2021	Meneses		Cannabidiol for the treatment of crack-cocaine craving: an exploratory double-blind study	To assess the efficacy of cannabidiol (CBD) in the management of crack-cocaine craving and the treatment of frequent withdrawal symptoms.	Brazil	Meneses, 2021, Brazil		Crack-cocaine dependence	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (10 days of treatment)	- ≥18 yo - DSM-IV diagnosis of crack-cocaine dependence, who had achieved abstinence for a maximum of 30 days	Total: 31 CBD: 14 Placebo: 17	CBD or placebo 300 mg/day CBD (capsule)	2 Primary outcomes : Change from baseline: 1/ The Cocaine Craving Questionnaire (CCQ)-bried score 2/ Minnesota Cocaine Craving Scale (MCCS) score	25 patients completed the study, including 14 (placebo) and 11 (CBD) 31 patients were analyzed The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcomes: Mean treatment difference1/p=0,1162 /p=0,130	

MEDLINE	2021	Mongeau	NCT02559167	Cannabidiol as a treatment for craving and relapse in individuals with cocaine use disorder: a randomized placebo-controlled trial	to test CBD efficacy for reducing craving and preventing relapse in people with cocaine use disorder (CUD)	Canada	Mongeau , NCT02559167 , 2021, Canada	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)	Cocaine dependence	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study. (Phase 1: inpatient detoxification ,10 days Phase 2: outpatient follow-up, 12 weeks)	- 18 to 65 yo - Cocaine use disorder	Total: 78 Phase 1 CBD: 40 Placebo: 38 Phase 2 CBD: 34 Placebo: 27	CBD or placebo Oral solution CBD Phase 1: 400mg to 800mg/day Phase 2: 800mg/day	2 Primary outcomes : Change from baseline: 1/ Craving during inpatient phase (VAS) 2/ Time to cocaine relapse during outpatient follow-up	27 in the placebo group and 35 in the active group completed the phase 1 23 in the placebo group and 27 in the active group completed the phase 2 28 in the placebo group and 36 in the active group were analyzed for the phase 1 27 in the placebo group and 34 in the active group were analyzed for the phase 2 Primary outcomes: 1/ Craving scores [mean ± (SD)] increased from baseline by 4.69 (2.89) versus 3.21 (2.78) points, respectively, in CBD and placebo (CI) = -0.33 to 3.04; p=0.069) 2/ The median times-to-cocaine relapse were 4 days for the CBD group and 7 days for the placebo group. (HR = 1.28, CI = 0.74;2.22; p=0.382)
---------	------	---------	-------------	--	--	--------	--------------------------------------	---	--------------------	--	---	---	---	---	--

	2021	Morissette**	NCT02559167	Exploring cannabidiol effects on inflammatory markers in individuals with cocaine use disorder: a randomized controlled trial	to examine the association between CBD and inflammatory markers in individuals with CUD.		Morissette**, NCT02559167, 2021,					Total 78: CBD: 40 Placebo: 38		Outcomes : Change from baseline 1/ Concentrations of cytokines 2/ Percentages of monocytes 3/ Percentages of lymphocytes	20 patients in CBD group and 21 in placebo group completed the study 24 patients in CBD group and 24 in placebo group were analyzed Outcomes: Mean treatment difference 1/ Cytokines: IL-6 p=0,017, VEGF-A p=0,032, NS for others 2/ Monocytes: Intermediate monocyte p=0,024, NS for others 3/ Lymphocytes : NS
MEDLINE	2021	Naftali		Cannabis is associated with clinical but not endoscopic remission in ulcerative colitis: A randomized controlled trial	to assess the effect of cannabis in improving clinical and inflammatory outcomes in ulcerative colitis patients.	Israel	Naftali, 2021, Israel		Ulcerative Colitis	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (8weeks of treatment)	- 20 to 80 yo - mild-to-moderate Ulcerative colitis	Total: 32 Cannabis: 17 Placebo: 15	Cannabis extract or placebo Cigarettes (80mgTHC each), 0,5 to 2 cigarettes per day	Primary outcome: Statistically significant reduction of the Lichtiger score after 8 weeks of intervention	32 patients completed the study and were analyzed Primary outcome: Lichtiger disease activity index improved in the active arm group from 10.9 (IQR 9–14) to 5 (IQR 1–7, p<0.001), and in the placebo group from 11 (IQR 9–13) to 8 (IQR 7–10, p = 0.37) p=0.006.
MEDLINE	2021	Naftali	NCT01826188	Oral CBD-rich Cannabis Induces Clinical but Not Endoscopic Response in Patients with Crohn's Disease, a Randomised Controlled Trial	to evaluate efficacy of oral use of cannabis oil rich in CBD for induction of clinical, laboratory, and endoscopic remission in mild-to-moderate Crohn's disease.	Israel	Naftali, NCT01826188, 2021, Israel	Meir Medical Center	Crohn's Disease	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (8weeks of treatment)	- 20 to 80 yo- mild-to-moderate Crohn's Disease	Total: 56 Cannabis: 30 Placebo: 26	Cannabis extract or placebo Cannabis oil: 160/40 mg/ml [CBD/THC] 1 drop twice daily [16 mg CBD and 4 mg THC/day] to 40 drops/day (320 mg CBD and 80 mg THC/day)	Primary outcome : Statistically significant reduction in Crohn's Disease Activity Index [CDAI]	56 patients completed the study and were analyzed Primary outcome: CDAI at recruitment and after 8 weeks was: Cannabis: 282 (IQR 243-342) and 166 [IQR 82–226], Placebo: 264 [IQR 234–320] and 237 [IQR 121–271] p=0,0380

ClinicalTrials.gov; MEDLINE	2021	Thiele	NCT02544763	Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial	To evaluate efficacy and safety of 25-mg/kg/day and 50-mg/kg/day cannabidiol dosages vs placebo against seizures associated with Tuberous sclerosis complex	US, UK, Poland, Australia, Spain, Netherlands	Thiele, NCT02544763, 2021, US, UK, Poland, Australia, Spain, Netherlands	GW Pharma	Epilepsy	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (16weeks of treatment)	- 1 to 65 yo - Tuberous sclerosis complex and medication-resistant epilepsy	Total: 224 CBD25: 75 CBD50: 73 Placebo: 76	CBD (100 mg/mL; Epidiolex) or placebo 5 mg/kg/day to 25 mg/kg/day (CBD25 group), 50 mg/kg/day (CBD50 group)	Primary outcome : Percentage reduction in the number of TSC-associated seizures in patients taking add-on cannabidiol vs placebo during the 16-week treatment period	201 patients completed the study, including 75 (placebo), 65 (CBD25) and 61 (CBD50) 224 patients were analyzed The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: The percentage reduction from baseline in the type of seizures : - 48.6% (95% CI, 40.4%-55.8%) for CBD25 - 47.5% (95% CI, 39.0%-54.8%) for CBD50 - 26.5% (95% CI, 14.9%-36.5%) for placebo The percentage reduction from placebo: - 30.1% (95% CI, 13.9%-43.3%; p<0.001) for CBD25 - 28.5% (95% CI, 11.9%-42.0%; p=0.002) for CBD50
MEDLINE	2021	Twelves	NCT01812616	A phase 1b randomised, placebo-controlled trial of nabiximols oromucosal spray with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma	to evaluated safety and preliminary efficacy of nabiximols oromucosal spray plus dose-intense temozolomide (DIT)in patients with first recurrence of glioblastoma.	Germany, UK	Twelves, NCT01812616, 2021, Germany, UK	GW Pharma	Cancer	Double-bind, randomised, placebo-controlled parallel-group (12 months)	≥18 yo, glioblastoma	Total: 21 THC:CBD: 12 Placebo: 9	THC (75 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 µL actuation delivered 2.5 mg THC and 2.5 mg CBD Maximum permitted dose was 12 actuations in 24 hours	Primary outcome: Frequency and severity of treatment-emergent adverse events 2 Secondary outcomes: 1/ Patients' progression-free survival at 6 months (PFS6) 2/ Overall survival at 1 year	4 patients completed the study, including 1 (THC:CBD) and 3 (placebo) Number analyzed for efficacy outcome?? Primary outcome: The incidence of all adverse events was similar between the two groups.(Vomiting, dizziness, nausea and fatigue were the most frequently observed). More serious adverse events for the nabiximols group (n=4/12, urinary tract infection, lower respiratory tract

														infection+ anaemia, campylobacter gastroenteritis+asthenia, and faecaloma) than placebo (n=2/9, neoplasm progression + pulmonary embolism for the first patient and neoplasm progression.)
														Secondary outcome: 1/ 33% of both nabiximols- and placebo-treated patients were progression-free at 6 months. p>0.05 2/ Survival at 1 year was 83% for nabiximols- and 44% for placebo-treated patients (p = 0.042), although two patients died within the first 40 days of enrolment in the placebo arm.
MEDLINE	2021	Van Orten	NCT03003260	Effects of Cannabidiol Chewing Gum on Perceived Pain and Well-Being of Irritable Bowel Syndrome Patients:A Placebo-Controlled Crossover Exploratory Intervention Study with Symptom-Driven Dosing	To investigate whether the use of a CBD-containing preparation in the form of CanChew® chewing gum can contribute to a reduction of IBS symptoms and an improvement of perceived wellbeing in patients with IBS	Netherlands	Van Orten , NCT03003260, 2021, Netherlands	irritable bowel syndrome (IBS)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (2 periods of 3 weeks each, washout interval of 1 week)	- 18 to 65 yo- IBS and experienced per week at least three moments of pain with a visual analogue scale (VAS) score of 4.0 or higher, measured on a scale of 0.0– 10.0	Total: 40	CBD (CanChew®) or placebo Gum contained either 50 mg CBD or hemp seed oil only (placebo), max 6 gyms per day	Primary outcome: Difference in 30-min reduction in pain score after CBD compared with placebo, using a VAS	32 patients completed the study and were analyzed, including 15 (CBD-placebo) and 17 (Placebo-CBD) Primary outcome: Use of chewing gum reduced pain, but there was no statistically significant difference in treatment effect between CBD and placebo.Mean treatment difference: 0,1(95% CI -0,3;0,5), p = 0.61

MEDLINE	2021	Walsh		Treating insomnia symptoms with medicinal cannabis: a randomized, crossover trial of the efficacy of a cannabinoid medicine compared with placebo	To evaluate the safety and efficacy of 2 weeks of nightly sublingual cannabinoid extract (ZTL-101) in treating chronic insomnia (symptoms ≥3 months).	Australia	Walsh, 2021, Australia	Zelira Therapeutics Limited	Insomnia	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (2 periods of 2 weeks each, washout interval of 1 week)	- 25 to 70 yo - Chronic insomnia	Total: 24	Cannabinoid extract or placebo Sublingual cannabinoid extract (ZTL-101) : contained THC 20 mg/mL, CBN 2 mg/mL, CBD 1 mg/ mL 0,5mL of ZTL-101 one hour prior to sleep time Maximum allowed 1mL, but not required	Primary outcome: Global insomnia symptoms as assessed by the insomnia severity index (ISI) on the 14th night of each 2-week treatment period.	23 patients completed the study and were analyzed Primary outcome: ISI scores at the end of 2 weeks of ZTL-101 were significantly lower than scores following 2 weeks of placebo Mean treatment difference -5.1 [95% CI -2.9;7.3], p = 0.0001 When taking the placebo, 18 of 23 participants (78%) thought they were receiving placebo. Sixteen noted "lack of improvement in sleep quality" as the reason for their guess that they were receiving placebo.
MEDLINE	2021	Crippa	NCT04467918	Cannabidiol for COVID-19 Patients with Mild to Moderate Symptoms (CANDIDATE Study): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial	To investigate the safety and efficacy of CBD for treating patients with mild to moderate COVID-19.	Brazil	Crippa, NCT04467918, 2021, Brazil		COVID-19 infection	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group, (2 weeks of treatment)	- ≥18 yo - diagnosis of COVID-19	Total: 105 CBD: 53 Placebo: 52	CBD or placebo 300mg/day CBD (oil)	Primary outcome: Proportion of patients with clinical deterioration, (classified as mild, moderate, or severe) from randomization to the 28-day follow-up period.	91 patients completed the study, including 42 (placebo), 49 (CBD) and were analyzed Primary outcome: No significant differences between the groups (CBD and placebo) regarding the percentage of patients classified as mild, moderate, or severe cases (p = 0.988) between randomization and day 28

MEDLINE	2022	Vela	NCT03693833	Cannabidiol treatment in hand osteoarthritis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	to investigate the analgesic effect and safety of 12-week administration of synthetic CBD as an add-on treatment to conventional pain management in patients with hand osteoarthritis (Hand-OA) and psoriatic arthritis (PsA).	Denmark	Vela, NCT03693833, 2022, Denmark	Aalborg University Hospital	Pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group, (12 weeks of treatment)	- ≥18 yo - Hand osteoarthritis and psoriatic arthritis with pain intensity during the past 24 hours measured by a visual analogue scale (VAS) ≥30/100 mm	Total: 136 CBD: 70 Placebo: 66	CBD or placebo 10 mg/day to 20mg/day CBD (tablets)	Primary outcome : Difference between groups in the change of patient-reported pain intensity during the past 24 hours on VAS after 12 weeks of treatment	129 patients completed the study, including 61 (placebo), 68 (CBD) and were analyzed Primary outcome: No statistically significant differences in pain intensity were found between the CBD group and placebo group at 12 weeks for the intention-to-treat analysis with a mean difference of 0.23 mm (95% CI 29.41 to 9.90; p=0.96) on a 0 to 100-mm scale. A statistically significant reduction from baseline in pain intensity was found for both CBD (11.68 mm; 95% CI 5.33 to 18.0; p < 0.001) and placebo (11.45 mm; 95% CI 0.51-1.78; p=0.001).
MEDLINE	2022	Scheider	NCT03985995	Pain response to cannabidiol in induced acute nociceptive pain, allodynia, and hyperalgesia by using a model mimicking acute pain in healthy adults in a randomized trial (CANAB I)	to investigated the effect of CBD in healthy adults on acute pain, secondary hyperalgesia, and allodynia compared with placebo in a well-established acute pain model using intradermally applied electrical current	Switzerland	Scheider, NCT03985995, 2022, Switzerland	University Hospital, Basel, Switzerland	Pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (2 sessions, separated by 2 weeks of washout interval)	- ≥18 yo - Healthy adults with a body mass index of 18.5 to 25 kg/m2.	Total: 19	CBD or placebo 800 mg/day CBD (oil, oral administration)	Primary outcome : Difference between groups in pain response measured by the average pain score from minutes 70 to 130 after oral administration of CBD or placebo.	19 patients completed the study and were analyzed Primary outcome: In the CBD treatment group, the mean of the average pain scores (NRS) over time was 5.2, whereas it was 5.3, in the placebo group. p = 0.928
ClinicalTrials.gov	2017-2020		NCT03274440	Effects of Marijuana on Symptoms of OCD	to examine the effects of different cannabinoids on OCD symptoms in humans.	US	NCT03274440, 2017-2020, US		Obsessive-Compulsive Disorder	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (3 sessions separated by 1 week of	- 21 to 55 yo - OCD and current marijuana user	Total: 14	Cannabis extract or placebo Cigarettes: Low THC (<1%) and high CBD (>10%) OR High THC (5-10%) and low CBD (<1%)	Primary outcome : Change from Baseline in Yale-Brown Obsessive-Compulsive Challenge Scale (YBOC-CS)	12 patients were analyzed Primary outcome: Mean treatment difference: p=0.72

									wash out interval)						
ClinicalTrials.gov	2019-2021		NCT03848832	Efficacy and Safety of Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P, CBD-OS) in Patients With Rett Syndrome	to evaluate the efficacy of cannabidiol oral solution in reducing symptom severity when compared with placebo, in participants with Rett syndrome.	US, Italy, Spain, UK	NCT03848832, 2019-2021, US, Italy, Spain, UK	GW Pharma	Rett Syndrome	Double-bind, randomised, placebo-controlled parallel-group (24 weeks of treatment)	- 2 to 18 yo - Clinical diagnosis of Rett syndrome (typical or atypical) and confirmed pathogenic genetic mutation of the MECP2 gene	Total: 29 CBD5: 10 CBD15: 9 Placebo: 10	CBD (100 mg/mL; Epidiolex) or placebo 5mg/kg/day or 15mg/kg/day (oral administration)	Primary outcome: Change from Baseline in the Mean Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ) Total Score at Week 24 for the 15 mg/kg/Day Dose Level Compared With Placebo	17 patients completed the study, including 4 (placebo), 7 (CBD5) and 6 (CBD15) 29 patients were analyzed The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: Change from baseline in mean rett RSBQ was -12,1 (±13,63) in the CBD15 group and -6.1 (±7.22) in the placebo group
ClinicalTrials.gov	2016-2019		NCT02911324	Cannabinoid Medication for Adults With OCD	to test the effects of a medication called nabilone (Cesamet) in adults with obsessive-compulsive disorder (OCD)	US	NCT02911324, 2016-2019, US		Obsessive-Compulsive Disorder	Open-label, randomised, active-controlled, parallel-group study (4 weeks of treatment)	- 18 to 60 yo - Primary Obsessive-Compulsive Disorder (OCD)	Total: 16 THC: 9 THC+ therapy: 7	THC (Nabilone) or THC (Nabilone) + Cognitive behavioral therapy 1mg/day (capsule)	Primary outcome: Change from Baseline in Yale-Brown Obsessive-Compulsive Challenge Scale (YBOC-CS)	12 patients completed the study, including 6 (THC) and 6 (THC+therapy) 11 patients were analyzed, including 6 (THC) and 5 (THC+therapy) Primary outcome: Change in YBOCS scale was 2,5 (± 3,6) in the THC group and 11,2 (± 3,4) in the THC+therapy group.
ClinicalTrials.gov	2012-2013		NCT01964547	A Randomized Study of Sativex on Cognitive Function and Mood: Multiple Sclerosis Patients	to compare the change in cognitive performance and psychological status of patients with spasticity due to Multiple Sclerosis when treated with Sativex or placebo	Czech Republic	NCT01964547, 2012-2013, Czech Republic	GW Pharma	Multiple sclerosis (MS)	Double-bind, randomised, placebo-controlled parallel-group (48 weeks of treatment)	- ≥18 yo - spasticity due to multiple sclerosis	Total: 121 THC:CBD: 62 Placebo: 59	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 µL actuation delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD Maximum permitted dose was 12 actuations (THC 32,4 mg; CBD 30 mg) in 24 hours	Primary outcome: Change from Baseline to the End of Treatment in Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) Total Score	98 patients completed the study, including 48 (placebo) and 50 (THC:CBD) 107 patients were analyzed, including 52 (placebo) and 55 (THC:CBD) Primary outcome: Change in PASAT total score was 6,8 (± 16,16) in the THC:CBD group and 6,8 (± 13,49) in the placebo group. Mean treatment difference: -1,47 (97,5%CI: -6,41, p= 2,492)

ClinicalTrials.gov	2005-2011		NCT01832766	The Effects of Cannabis Use in People With Schizophrenia on Clinical, Neuropsychological and Physiological Phenotypes	to examines if clinical symptoms, learning, memory, inhibition and distractibility are improved or made worse by the acute ingestion of tetrahydrocannabinol (THC)	US	NCT01832766, 2005-2011, US		Schizophrenia	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (2 sessions of 2 days separated by 1 week of wash out interval)	- 18 to 50 yo-Schizophrenia and chronic cannabis use	Total: 13	THC (Dronabinol) or placebo 10mg/day (capsule)	Primary outcome : Electrophysiological measure of ability to filter extraneous stimuli measured as the amplitude of the evoked response to the second auditory stimulus divided by the amplitude of the evoked response to the first auditory stimulus in mV.	12 patients completed the study and were analyzed Primary outcome: Mean electrophysiological measure was 0,62 (±0,69) in the dronabinol group and 0,52 (±0,43) in the placebo group.
ClinicalTrials.gov	2009-2011		NCT01786109	Effect of a Cannabinoid Agonist on Colonic Sensory Functions in Patients With Irritable Bowel Syndrome	to investigate the effects of an approved medication, Dronabinol, on the movement of food through the stomach and colon in subjects with a history of diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome (D-IBS)	US	NCT01786109, 2009-2011, US	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases	irritable bowel syndrome (IBS)	Double-blind, randomised, placebo-controlled parallel-group, (1day)	- 18 to 75 yo - IBS symptoms	Total: 75 THC2,5: 24 THC5: 24 Placebo: 27	THC (Dronabinol) or placebo 2,5mg or 5mg (capsule)	Primary outcome : Colonic Compliance at Pressure at Half-Maximum Volume 1 hour after drug ingestion	72 patients completed the study, including 25 (placebo), 23 (THC 2,5) and 24 (THC5) 75 patients were analyzed. The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: Mean colonic compliance at pressure (mL/mm Hg) was: 17,57 (±0,935) in the THC2,5mg group,16,2 (±1,03) in the THC5 group and 18,76 (±1,13) in the placebo group
ClinicalTrials.gov	2001-2002		NCT01610700	An Investigation of Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD) in Multiple Sclerosis Patients	To compare the efficacy of GW-1000-02 [Sativex®] with placebo in relieving five key symptoms of Multiple Sclerosis after six weeks of therapy	UK	NCT01610700, 2001-2002, UK	GW Pharma	Multiple sclerosis (MS)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study followed by an open label assessment (6 weeks of treatment)	- ≥18 yo - multiple sclerosis of any type	Total: 160 THC:CBD: 80 Placebo: 80	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 µL actuation delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD Maximum permitted dose was 48 actuations (THC 130 mg: CBD 120 mg) in 24 hours	Primary outcome: Change from baseline to the end of treatment in composite primary impairment visual analogue scale (VAS) score	154 patients completed the study, including 77 (placebo) and 77 (THC:CBD) 156 patients were analyzed, including 77 (placebo) and 79 (THC:CBD) Primary outcome: Change in pain severity was -25.32 (± 23.4) in the THC:CBD group and -19.32 (± 27.0) in the placebo group. Mean treatment difference: -5.93 (95%CI: -13.5;-1.65, p= 0.124)

ClinicalTrials.gov	2012-2013		NCT01605539	Acute and Short-term Effects of Cannabidiol Admin on Cue-induced Craving in Drug-abstinent Heroin Dependent Humans	to characterize the effects of CBD administration on cue-induced craving in drug-abstinent heroin-dependent subjects	US	NCT01605539, 2012-2013, US		Opioid dependence	Double-bind, randomised, placebo-controlled parallel-group, (4 sessions)	- 21 to 65 yo Opiate dependence and no opioid use in the past 7 days	Total: 10CBD400: 3CBD800: 4Placebo: 3	CBD or placebo 400mg/day or 800mg/day (capsules)	2 Primary outcomes: Changes in craving intensity associated with heroin : 1/ Subjective effects of craving scale (VASC) measured during the visit by neutral (a) or drug-evoking (b) stimuli 2/ Heroin craving questionnaire (HCQ) in ambulatory setting	9 patients completed the study and were analyzed,including 3 (placebo), 2 (CBD400) and 4 (CBD800)The two arm (CBD400+800) were combined for analysis. Primary outcomes: 1/ Administration 1 (6h after):CBD: (a) - 0.17 (0.17) and (b) 0.83 (0.31) Placebo: (a) -0.33 (0.33) and (b) 2.67 (1.45) Administration 2 (6h after):CBD: (a) -0.67 (0.71) and (b) 0.67 (0.71) Placebo: (a) - 0.33 (0.37) and (b) 0.670 (0.33) Administration 3 (1 week after): CBD: (a) - 0.50 (0.22) and (b) 0.33 (0.21) Placebo: (a) 1 (0.58) and (b) 0.33 (0.33) 2/ Administration 1 (6h after):CBD: -0.33 (3.57)Placebo: -3.67 (2.73) Administration 2 (6h after):CBD: -6.17 (1.11)Placebo: -5.33 (15.43) Administration 3 (1 week after): CBD: - 16.33 (3.97)Placebo: - 4.33 (7.69)
ClinicalTrials.gov	2002-2002		NCT01606176	A Study to Evaluate the Effects of Cannabis Based Medicine in Patients With Pain of Neurological Origin	To investigate the ability of a cannabis based medicine extract to relieve chronic refractory pain of neurological origin.	UK	NCT01606176, 2002-2002, UK	GW Pharma	Multiple sclerosis (MS)	Double-bind, randomised, placebo-controlled parallel-group, (4 weeks of treatment)	- ≥18 yo - Multiple Sclerosis or other defects of neurological function, and pain not wholly alleviated with current analgesic therapy	Total: 70 THC:CBD: 36 Placebo: 34	THC (25 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 µL actuation delivered 2.5 mg THC and 2.5 mg CBD Maximum permitted dose was 48 actuations (THC 120 mg: CBD 120 mg) in 24 hours	Primary outcome: Change from Baseline in Mean Pain Box Scale-11 Score at 3 Weeks	63 patients completed the study, including 31 (placebo) and 32 (THC:CBD) 70 patients were analyzed Primary outcome: Change from baseline in mean pain score was -1,3 (± 1,67) in the THC:CBD group and -0,9 (± 1,62) in the placebo group. Mean treatment

																difference: -0,39 (95%CI: -1.18;0.40, p=0,332)
ClinicalTrials.gov	2001-2002		NCT01606189	A Study to Compare Sublingual Cannabis Based Medicine Extracts With Placebo to Treat Brachial Plexus Injury Pain	to compare the efficacy of two sublingual cannabinoid based medicine extracts with placebo in the treatment of chronic pain due to brachial plexus injury.	UK	NCT01606189, 2001-2002, UK	GW Pharma	Pain	Double-bind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (3 periods of 2 weeks each, with no washout interval between periods)	- ≥18 yo - Brachial plexus pain	Total: : 48	THC (25 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or THC(25mg/ml) or placebo. Each 100 µL actuation delivered 2.5 mg THC and 2.5 mg CBD OR 2,5mg THC only Maximum permitted dose was 48 actuations (THC 120 mg: CBD 120 mg OR THC: 120mg) in 24 hours	Primary outcome: Change from Baseline in the Mean Box Scale-11 Pain Review Score at the End of Each Treatment Period	46 patients completed the study 45 patients for THC/CBD, 47 for THC and 47 for placebo were analyzed Primary outcome: Change from baseline in mean pain score was -0.6 (± 1,13) in the THC:CBD group, -0.6 (± 1,34) in the THC group and 0,00 (± 1,23) in the placebo group THC:CBD vs placebo mean treatment difference: -0,58 (95%CI: -0,98; -0,18, p-value: 0,005) THC vs placebo, mean treatment difference: -0,64 (95%CI: -1,03;-0,24, p-value:0,002)	
ClinicalTrials.gov	2002-2005		NCT01606202	A Study of Cannabis Based Medicine Extracts and Placebo in Patients With Pain Due to Spinal Cord Injury	To investigate the effects of sublingual cannabis based medicine extracts on neuropathic pain associated with spinal cord injury	UK	NCT01606202, 2002-2005, UK	GW Pharma	Neuropathic pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (3 weeks of treatment)	- ≥18 yo-non-acute spinal cord injury, with central neuropathic pain not wholly relieved by current therapy	Total: 116THC:CBD: 56Placebo: 60	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo Each actuation delivered 100 µl (THC 2.7 mg and CBD 2.5 mg).Maximum permitted dose was 48 actuations in any 24 hour period.	Primary outcome: Change from baseline to the end of treatment in mean central neuropathic pain NRS score	106 patients completed the study, including 57 (placebo) and 49 (THC:CBD) 114 patients were analyzed, including 59 (placebo) and 55 (THC:CBD) Primary outcome : Change from baseline in mean central neuropathic pain was -0.74 (± 1,12) in the THC:CBD group and -0,69 (± 1,39) in the placebo group. Mean treatment difference: -0,08 (95%CI: -0,51;-0,35, p-value: 0.708)	

ClinicalTrials.gov	2002-2002		NCT01604265	A Study of Sativex in the Treatment of Central Neuropathic Pain Due to Multiple Sclerosis	To investigate the ability of Sativex to relieve central neuropathic pain in multiple sclerosis subjects	UK	NCT01604265, 2002-2002, UK	GW Pharma	Multiple sclerosis (MS)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (4 weeks of treatment)	- ≥18 yo - central neuropathic pain, due to multiple sclerosis	Total: 66 THC:CBD: 34 Placebo: 32	THC (25 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo Each actuation delivered 100 µl (THC 2.5 mg and CBD 2.5 mg). Maximum permitted dose was 48 actuations in any 24 hour period.	Primary outcome: Change from Baseline in the Mean Pain 0-10 Numerical Rating Scale Score at the End of Treatment	64 patients completed the study, including 32 (placebo) and 32 (THC:CBD) 65 patients were analyzed, including 32 (placebo) and 33 (THC:CBD) Primary outcome Change from baseline in mean pain was -2,7 (± 1,91) in the THC:CBD group and -1,4 (± 1,65) in the placebo group. Mean treatment difference: -1,25 (95%CI: -2,,11;-0,39, p=0,005)
ClinicalTrials.gov	2002-2017		NCT01598896	Combination of Dronabinol and Clonidine for Cannabis Dependence in Patients With Schizophrenia	to assess the relationship of dronabinol and clonidine, when added to medical management (MM), on cannabis use patterns in cannabis-dependent patients with schizophrenia.	US	NCT01598896, 2002-2017, US	McLean Hospital	Cannabis dependance	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (10 weeks of treatment)	- 18 to 45 yo - cannabis dependance and schizophreni a or schizoaffective disorder	Total: 7 THC+clo: 3 Placebo: 4	THC (Dronabinol) + clonidine or placebo 15mg/day dronabinol + 0,2mg/day clonidine (capsule)	Primary outcome : Change from baseline in Cannabis Use (self report)	5 patients completed the study and were analyzed, including 2 (placebo) and 3 (THC+clonidine) Primary outcome: The mean cannabis use (hits/day) was 16,91 (± 14,57) for the THC+clonidine group and 22,35 (± 17,47) for the placebo group
ClinicalTrials.gov	2005-2005		NCT01599234	A Study to Evaluate the Efficacy of Sativex in Relieving Symptoms of Spasticity Due to Multiple Sclerosis	To assess the efficacy of Sativex in relieving symptoms of spasticity in multiple sclerosis	UK	NCT01599234, 2005-2005, UK	GW Pharma	Multiple sclerosis (MS)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (15 weeks of treatment)	- ≥18 yo - multiple sclerosis ≥6 months and MS-related spasticity ≥3 months	Total: 337 THC:CBD: 167 Placebo: 170	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each actuation delivered 100 µl (THC 2.7 mg and CBD 2.5 mg). Maximum permitted dose was 24 actuations (THC 65 mg: CBD 60 mg) in 24 hours.	Primary outcome: Change from baseline to the end of treatment in mean spasticity NRS score during the last 14 days of treatment	305 patients completed the study, including 155 (placebo) and 150 (THC:CBD) 335 patients were analyzed, including 169 (placebo) and 166 (THC:CBD) Primary outcome: Change from baseline was -1,22 (± 1,76) in the Sativex group and -0,91 (± 1,72) in the placebo group. Mean treatment difference: -0,23 (95%CI: -0,59;-0,14, p=0,220)

ClinicalTrials.gov	2012-2014		NCT01562314	A Pilot Study of GWP42003 in the Symptomatic Treatment of Ulcerative Colitis (GWID10160)	to determine the efficacy and safety of CBD compared with placebo by the percentage of participants achieving remission quantified as a Mayo score of 2 or less	UK	NCT01562314, 2012-2014, UK	GW Pharma	Ulcerative Colitis	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (10 weeks of treatment)	- ≥18 yo - mild to moderate ulcerative colitis	Total: 60 CBD: 31 Placebo: 29	CBD or placebo 50 mg to 500mg/day (capsules)	Primary outcome: Number Of Participants With A Mayo Score Of 2 Or Less (With No Sub-score >1) at the end of treatment	39 patients completed the study, including 23 (placebo) and 16 (CBD) 60 patients were analyzed The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcome: Number Of Participants With A Mayo Score Of 2 Or Less at the end of treatment was 8 for CBD and 8 for placebo : OR=0,821 (90%CI: 0,292;2,309, p-value: 0,7532)
ClinicalTrials.gov	2011-2011		NCT01319929	A Study of LY2828360 in Patients With Osteoarthritic Knee Pain	To investigate the safety, efficacy and pharmacokinetics of single daily oral dose of LY2828360 in male and female subjects with osteoarthritic knee pain	Denmark	NCT01319929, 2011-2011, Denmark	Eli Lilly and Company	Osteoarthritis	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (2 periods of 4 weeks each separated by 3 weeks of wash out interval)	- 40 to 75 yo-osteoarthritic knee	Total: 39	LY2828360 (CB2 agonist) or placebo 80mg/day (capsules)	Primary outcome: Change from Baseline to 4 Week Endpoint in Weekly Mean of Daily 24-Hour Average Pain Scores (APS)	32 patients completed the study 34 patients were analyzed Primary outcome: Change from baseline in APS was -0,90 (± 1,03) in the LY2828360 group and -1,20 (± 1,50) in the placebo group
ClinicalTrials.gov	2011-2012		NCT01284634	Study to Evaluate the Effect of GWP42003 on Liver Fat Levels in Participants With Fatty Liver Disease	to evaluate the effect of CBD on liver triglyceride (liver fat) in participants with fatty liver disease (FLD).	UK	NCT01284634, 2011-2012, UK	GW Pharma	Fatty Liver	Partially-blind (blinded to the treatment allocation, but not to the treatment) randomised, placebo-controlled parallel-group, (10 weeks of treatment)	- ≥18 yo - liver fat content ≥5% as measured by MRI/MRS scanning or a biopsy	Total: 25 CBD200: 7 CBD400: 6 CBD800: 7 Placebo: 5	CBD or placebo 3 groups: 200mg/day 400mg/day 800mg/day	Primary outcome: Percent Change from Baseline To The End Of Treatment (EOT) In Mean Liver Triglyceride Levels	21 patients completed the study, including 6 (CBD200), 6 (CBD400), 5 (CBD800) and 4 (placebo) 24 patients were analyzed, including 7 (CBD200), 6 (CBD400), 6 (CBD800) and 5 (placebo) Primary outcome: percent change was -0,68 (±4,97) in the CBD200 group, -0,28 (±8,60) in the CBD400 group, 0,65 (±5,28) in the CBD800 group and 6,36 (±17,97) in the placebo group CBD200 VS placebo: Mean treatment difference -6,89 (90%CI: -16,35;-2,56,

																	<p>p= 0,222) CBD400 VS placebo: Mean treatment difference -9,35 (90%CI: -19,66;0,95, p=0,133) CBD800 VS placebo: Mean treatment difference -6,54 (90%CI: -17,22;4,14, p=0,302)</p>
ClinicalTrials.gov	2010-2012		NCT01024335	Dronabinol Naltrexone Treatment for Opioid Dependence	to test the efficacy of dronabinol as an adjunct to maintenance treatment with naltrexone in opioid-dependent individuals	US	NCT01024335, 2010-2012, US	Opioid dependance	Double-bind, randomised, placebo-controlled parallel-group, (8 weeks of treatment)	- 18 to 60 yo - opiate dependence disorder and history of marijuana use	Total: 60 THC+Na: 40 Placebo+Na: 20	THC (Dronabinol) + naltrexone or Placebo + naltrexone 30 mg/day dronabinol (capsules) 380mg naltrexone (injection)	Primary outcome: Opiate Withdrawal Measured by the Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS)	<p>21 patients completed the study, including 7 (placebo+naltrexone) and 14 (THC+naltrexone) 60 patients were analyzed</p> <p>Primary outcome: The mean SOWS was 11,16 (±6,13) in the placebo+naltrexone group and 13,36 (±10,55) in the THC+naltrexone group</p>			
ClinicalTrials.gov	2009-2011		NCT00893074	The Effect of Prescription Medications in Marijuana Users	to investigate whether dronabinol can reduce withdrawal effects associated with stopping marijuana use	US	NCT00893074, 2009-2011, US	Cannabis dependance	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study (4 periods of 5 days each with 4 weeks of titration, washout interval of 9 days)	- ≥18 yo - current use of marijuana	Total: 24	THC (Dronabinol) or placebo 30mg/day or 60mg/day or 120mg/day (capsule)	2 Primary outcomes: 1/ Total withdrawal based on a composite score of the Marijuana Withdrawal Checklist at day 5 of abstinence 2/ Subjective drug effects on a 100mm point Visual Analog Scale reported following acute cannabis dose administration	<p>13 patients completed the study and were analyzed.</p> <p>Primary outcomes: 1/ The mean score for withdrawal was 4,6 (±0,9) in the placebo group, 4,16 (±0,9) in the drona30 group, 2,9 (±0,7) in the drona60 group, and 1,7 (±0,4) in the drona120. 2/ The mean score for subjective drug effect on a VAS was 23 (±3) in the placebo group, 28 (±3) in the drona30 group, 24 (±3) in the drona60 group, and 29 (±3) in the drona120.</p>			

ClinicalTrials.gov	2008-2009		NCT00743145	Effects of Low-dose Naltrexone in Combination With a Range of Smoked Marijuana	to characterize a dose-response relationship for marijuana's subjective and cardiovascular effects under blinded conditions	US	NCT00743145, 2008-2009, US		Cannabis dependence	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over group study (6 weeks of treatment, 8 sessions)	- 21 to 45 yo-current marijuana use	Total: 23	Cannabis extract + Naltrexone OR Cannabis extract + Placebo OR Naltrexone + placebo OR placebo 3 doses for marijuana cigarettes : 0%, 5,5% THC and 6,2% THC6 differents interventions - NA + 0%THC- NA + 5,5%THC- NA + 6,2% THC- Placebo + 0%THC- Placebo + 5,5%THC- Placebo + 6,2% THC	2 Primary outcome : 1/ Subjective ratings of marijuana's quality and effect ('Strength', 'Good Effect', 'High', 'Stimulation') and craving ('Want Marijuana') as a function of active puffs and naltrexone, using a visual analogue scale 2/ Cardiovascular effects	19 patients completed the study and were analyzed Primary outcome: 1/ numerous and variable results, difficult to interpret in the absence of a statistical comparison 2/ no results
ClinicalTrials.gov	2007-2007		NCT00713817	A Study to Determine the Maintenance of Effect After Long-term Treatment of Sativex- \mathcal{E} in Subjects With Neuropathic Pain	to assess the maintenance of effect after long-term treatment of Sativex \mathcal{R} in subjects with neuropathic pain.	UK	NCT00713817, 2007-2007, UK	GW Pharma	Neuropathic pain	Double-bind, placebo-controlled parallel-group (5 weeks of treatment)	- ≥ 18 yo - neuropathic pain	Total : 19 THC:CBD: 10 Placebo: 9	THC (25 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo Each actuation delivered 100 μ l (THC 2.5 mg and CBD 2.5 mg). Maximum permitted dose was 44 actuations in any 24-hour period.	Primary outcome: Change from Baseline in Mean Daily Pain Severity on a 0-10 Numerical Rating Scale Score at the End of Treatment	This study is part of a 38 weeks open label follow-on study 19 patients completed the study and were analyzed Primary outcome: Change from baseline was 0,57 ($\pm 1,6$) in the THC:CBD group and -0,49 ($\pm 2,32$) in the placebo group Mean treatment difference: 0,89 (95%CI: -0,78;2,56, p=0,273)
ClinicalTrials.gov	2002-2004		NCT00711646	A Study of Sativex- \mathcal{E} for Relief of Spasticity in Subjects With Multiple Sclerosis.	To evaluate the efficacy, safety and tolerability of Sativex \mathcal{R} in subjects diagnosed with MS and spasticity	UK	NCT00711646, 2002-2004, UK	GW Pharma	Multiple sclerosis (MS)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (6 weeks of treatment)	- ≥ 18 - stable multiple sclerosis for ≥ 3 months and spasticity	Total: 189 THC:CBD: 124 Placebo: 65	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each actuation delivered 100 μ l (THC 2.7 mg and CBD 2.5 mg). Maximum permitted dose was 24 actuations (THC 65 mg: CBD 60 mg) in 24 hours.	Primary outcome: Change from baseline to the end of treatment in the mean spasticity NRS score	189 patients completed the study, including 62 (placebo) and 112 (THC:CBD) 184 patients were analyzed, including 64 (placebo) and 120 (THC:CBD) Primary outcome: Change from baseline was -1,18 ($\pm 1,83$) in the Sativex group and -0,63 ($\pm 1,62$) in the placebo group. Mean treatment difference: -0,517 (95%CI: -1,029;-0,004, p=0,048)

ClinicalTrials.gov	2002-2004	NCT00711880	A Study of Sativex [®] for Relief of Peripheral Neuropathic Pain Associated With Allodynia.	To evaluate the efficacy of Sativex [®] compared with placebo in relieving peripheral neuropathic pain associated with allodynia	UK	NCT00711880, 2002-2004, UK	GW Pharma	Neuropathic pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (5 weeks of treatment)	- ≥18 yo - chronic peripheral neuropathic pain of at least six months duration associated with of mechanical allodynia	Total: 125 THC:CBD: 63 Placebo: 62	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 µL actuation delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD. Maximum permitted dose was 24 actuations in 24 hours	Primary outcome: Change from baseline to the end of treatment in the mean daily peripheral neuropathic pain NRS Score	105 patients completed the study, including 55 (placebo) and 50 (THC:CBD) 123 patients were analyzed, including 62 (placebo) and 61 (THC:CBD) Primary outcome: Change from baseline was -1,57 (± 2,11) in the Sativex group and -0,59 (±1,38) in the placebo group. Mean treatment difference: -0,93 (95%CI: -1,59;-0,32, p-value 0,004)
ClinicalTrials.gov	2005-2006	NCT00710424	A Study of Sativex [®] for Pain Relief Due to Diabetic Neuropathy	To evaluate the efficacy of Sativex [®] compared with placebo in relieving pain due to Diabetic Neuropathy	UK	NCT00710424, 2005-2006, UK	GW Pharma	Neuropathic pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (14 weeks of treatment)	- ≥18 yo - neuropathic pain due to distal symmetrical diabetic neuropathy of at least six months duration	Total: 297 THC:CBD: 149 Placebo: 148	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 µL actuation spray delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD. Maximum permitted dose was 24 actuations in 24 hours	2 Primary outcomes: 1/ Change from baseline to the end of treatment in mean diabetic neuropathy pain NRS score 2/ Rate of responders at the end of treatment (≥ 30% improvement level)	230 patients completed the study, including 125 (placebo) and 105 (THC:CBD) Primary outcomes: 1/ 294 patients were analyzed, including 148 (placebo) and 146 (THC:CBD) Change from baseline was -1,67 (± 2,13) in the Sativex group and -1,55 (±2,09) in the placebo group. Mean treatment difference : -0,12 (95%CI: -0,60;-0,36, p=0,048) 2/ 297 patients were analyzed, including 148 (placebo) and 149 (THC:CBD). Number of responders: 54 in the Sativex group and 59 in the placebo group. OR 0,857, 95%CI: 0,537;1,370, p=0,521

ClinicalTrials.gov	2005-2007		NCT00710554	A Study of Sativex [®] for Pain Relief of Peripheral Neuropathic Pain, Associated With Allodynia	To investigate the therapeutic benefits of 15-week THC/CBD spray treatment on PNP associated with allodynia and the associated sleep disturbance and patient quality of life	UK, Czech Republic, Romania, Belgium, Canada:	NCT00710554, 2005-2007, UK, Czech Republic, Romania, Belgium, Canada:	Neuropathic pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (14 weeks of treatment)	- ≥18 yo - peripheral neuropathic pain ≥6, and allodynia	Total: 246 THC:CBD: 128 Placebo: 118	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100µL actuation of spray delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD Maximum permitted dose was 24 actuations in 24 hours	Primary outcome: Change from baseline to the end of treatment in mean pain NRS score	173 patients completed the study, including 94 (placebo) and 79 (THC:CBD) 169 patients were analyzed, including 92 (placebo) and 77 (THC:CBD) Primary outcome: Change from baseline was -1,36 (± 2,02) in the THC:CBD group and -0,84 (±1,86) in the placebo group. Mean treatment difference: -0,34 (95%CI: -0,79;0,11, p=0,139)
ClinicalTrials.gov	2004-2011		NCT00682929	Cannabis for Spasticity in Multiple Sclerosis	to learn if the use of inhaled cannabis (marijuana) and oral cannabinoid (dronabinol) is safe and effective in reducing the symptoms of spasticity and tremor in patients with secondary-progressive or primary progressive multiple sclerosis.	US	NCT00682929, 2004-2011, US	Multiple sclerosis (MS)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (7 weeks of treatment)	- ≥21 yo - severe spasticity related to multiple sclerosis	Total : 41 Cannabis: 13 THC: 14 Placebo: 14	Cannabis extract or THC (dronabinol) or placebo 2 active groups: Inhaled cannabis 10mg/day THC (capsule)	Primary outcome: Change from Baseline in the rate of torque increase : flexion and extension (at week 3 and week 7)	28 patients completed the study, including 12 (placebo), 9 (THC) and 7 (Cannabis) Primary outcome: Week 3, 25 patients were analyzed, including 9 (placebo), 9 (THC) and 7 (cannabis) For flexion, change from baseline was 0,0018(± 0,0071) in the cannabis group, -0,0121 (± 0,0183) in the THC group, and 0,0007 (±0,0064) in the placebo group. For extension, change from baseline was 0,0004(± 0,0136) in the cannabis group, -0,0310 (± 0,0780) in the THC group, and 0,0105 (±0,0208) in the placebo group. Week 7, 26 patients were analyzed, including 11 (placebo), 8 (THC) and 7 (cannabis) For flexion, change from baseline was 0,0013(± 0,0405) in

														the cannabis group, -0,0015 (± 0,0235) in the THC group, and 0,0043 (±0,0161) in the placebo group. For extension, change from baseline was 0,0122(± 0,0049) in the cannabis group, -0,0019 (± 0,0256) in the THC group, and 0,0186 (±0,0240) in the placebo group.
ClinicalTrials.gov	2002-2005	NCT00678795	A Parallel Group Study to Compare Sativex- μ E With Placebo in the Treatment of Detrusor Overactivity in Patients With Multiple Sclerosis	To evaluate the efficacy of Sativex [®] compared with placebo in reducing the daily number of episodes on incontinence	UK	NCT00678795, 2002-2005, UK	GW Pharma	Multiple sclerosis (MS)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (10 weeks of treatment)	- \geq 18 yo- MS and detrusor overactivity, and with at least three incontinence episodes within five consecutive days during the baseline period	Total: 135 THC:CBD: 67 Placebo: 68	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximols (Sativex) or placebo. Each 100 μ L actuation spray delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD. Maximum permitted dose was 48 actuations	Primary outcome: Change from baseline to the end of treatment in the mean daily number of incontinence episodes	118 patients completed the study and were analyzed, including 64 (placebo) and 60 (THC:CBD) Primary outcome: Change from baseline was -1,08 (± 1,42) in the Sativex group and -0,99 (±1,09) in the placebo group. Mean treatment difference: -0,11 (95%CI: -0,47;-0,26, p=0,569)
ClinicalTrials.gov	2002-2004	NCT00674609	A Study of Sativex- μ E for Pain Relief in Patients With Advanced Malignancy	To determine whether Sativex [®] and GW-2000-02 are effective in the management of subjects with intractable cancer-related pain	UK	NCT00674609, 2002-2004, UK	GW Pharma	Cancer-related pain	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (2 weeks of treatment)	- \geq 18 yo - cancer-related pain in cancer of any type	Total: 177 THC:CBD: 60 THC: 58 Placebo: 59	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Sativex or THC (27 mg/ml) or placebo. Each 100 μ L actuation spray delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD or 2,7mg THC only. Maximum permitted dose was 48 actuations	2 Primary outcomes: 1/ Change from baseline to the end of treatment in mean pain numerical rating scale (NRS) score 2/ Change from baseline to the end of treatment in consumption of analgesic medication	144 patients completed the study, including 51 (placebo), 45 (THC) and 48 (THC:CBD) 161 patients were analyzed, including 56 (placebo), 53 (THC:CBD) and 52(THC) Primary outcome: Mean treatment difference: 1/ THC:CBD -0.67 (95%CI: -1.21;-0.14), p= 0.014, favouring THC:CBD THC -0.32 (95%CI: -0.86;0.22), p= 0.245 2/ THC:CBD -0.04 (95%CI: -0.25;0.16), p= 0.688 THC 0.01 (95%CI: -0.19;0.22), p= 0.245

ClinicalTrials.gov	2008-2014		NCT00553059	Palonosetron and Dexamethasone With or Without Dronabinol in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Receiving Chemotherapy For Cancer	to learn if adding dronabinol in combination with the standard of care (dexamethasone and palonosetron) can better help to control nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy	US	NCT00553059, 2008-2014, US	M.D. Anderson Cancer Center	Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (5 days of treatment)	- ≥18 yo - Receiving moderately emetogenic chemotherapy for the first time (naive, or previously received a mildly emetogenic agent if no nausea/vomiting was experienced with that chemotherapy)	Total: 62 THC: 31 Placebo: 31	THC (Dronabinol) + Dexamethasone + Palonosetron OR Dexamethasone + Palonosetron + placebo 10 mg dexamethasone (IV) 0,25 mg palonosetron (IV) 15 mg/day THC (tablets)	Primary outcome: Number of Participants with Total Protection (no vomiting, no rescue therapy, and no nausea) in the Acute, Delayed and Overall Periods	59 patients completed the study and were analyzed, including 30 (THC) and 29 (placebo) 62 patients were analyzed Primary outcome: Overall: p=0.08 drona: n=11(35.5%) placebo: n=5 (16.1 %) Delayed: p=0.08 drona: n=11 (35.5 %) placebo: n=5 (16.1%) Acute: p= 0.039, favoring THC drona: n=22 (71%) placebo: n=14 (45.2%)
ClinicalTrials.gov	2006-2010		NCT00403117	Effects of a Range of Naltrexone Doses in Combination With Smoked Marijuana	to determine if the subjective effects of marijuana will be decreased by low-doses (< 25 mg) of naltrexone and increased by high-doses (> 50 mg) of naltrexone.	US	NCT00403117, 2006-2010, US		Cannabis dependence	Double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over group study (6 weeks of treatment, 10 sessions separated by a min 48h of wash-out period interval)	- 21 to 45 yo-current marijuana use	Total: 49	Cannabis extract + NaltrexoneOR Cannabis extract + Placebo 2 doses for marijuana cigarettes : 0% THC and 3,27% THC4 doses for naltrexone (NA): 12mg, 25mg, 50mg and 100mg10different interventions - Placebo + 0% THC- Placebo + 3.27% THC- NA12 Mg+ 3.27% THC- NA 25 Mg + 3.27% THC- NA 50 Mg + 3.27% THC- NA100 Mg+ 3.27% THC- NA12 Mg + 0% THC- NA 25 Mg + 0% THC- NA 50 Mg + 0% THC- NA 100 Mg + 0% THC	3 Primary outcomes : 1/Change from baseline in Mean Subjective Mood Scores as a Function of Marijuana Strength and Naltrexone Dose using a visual analogue scale 2/Change from baseline in Mean Psychomotor Task Performance as a Function of Marijuana Strength and Naltrexone Dose using digit symbol substitution test (DSST) 3/Change in baseline Mean Heart Rate as a Function of Marijuana Strength and Naltrexone Dose.	29 patients completed the study and were analyzed Primary outcomes: 1/ numerous and variable results, difficult to interpret in the absence of a statistical comparison 2/ similar results 3/ similar results

ClinicalTrials.gov	2006-2008		NCT00391079	Sativex Versus Placebo When Added to Existing Treatment for Central Neuropathic Pain in MS	to find out if cannabis-based medicine compared to a dummy medicine (placebo that contains no active ingredient) can help the central neuropathic pain patients experience as a result of multiple sclerosis	Canada	NCT00391079, 2006-2008, Canada	GW Pharma	Multiple sclerosis (MS)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (14 weeks of treatment)	- ≥ 18 yo - any sub-type of MS associated with central neuropathic pain	Total: 339 THC:CBD: 167 Placebo: 172	THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) Nabiximol (Sativex) or placebo. Each 100 µL actuation spray delivered 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD or 2,7mg THC only Maximum permitted dose was 12 actuations	2 Primary outcomes: 1/Change from baseline in Mean Pain Due to MS NRS Score 2/Number of Patients With at Least 30% Improvement in Numerical Rating Scale (NRS) Pain Score from Baseline	294 patients completed the study, including 156 (placebo) and 141 (THC:CBD) 339 patients were analyzed The efficacy analyses were intent-to-treat. Primary outcomes: 1/Change from baseline in mean pain was -2,02 (± 2,15) in the Sativex group, -1,89 (±2,33) in the placebo group. Mean treatment difference (THC:CBD VS Placebo): -0,17 (95%CI: -0,62; 0,29, p=0,468) 2/Number of patients with at Least 30% Improvement in NRS pain score was 84 in the sativex group and 77 in the placebo group. OR: 1,309 (95%CI: 0,840;2,038, p=0,2338)
--------------------	-----------	--	-------------	--	--	--------	--------------------------------	-----------	-------------------------	--	--	--	---	--	--

* post hoc analyse

** substudy

ANNEXE 2: Synthèse des caractéristiques des essais cliniques ayant évalué les effets des dérivés cannabinoïdes, regroupés par indications

Pathologie	ID	Participants	Nombre	Cannabinoïde étudié	Durée	Critère de jugement principal	Résultat du critère principal	Conclusion
Maladie du système nerveux								
Addiction/dépendance à une ou des substances	Allsop, 2014, Canada	Agés de 18 à 65 ans, avec une dépendance actuelle au cannabis, sans dépendance à l'alcool ou à d'autres drogues (sauf nicotine/caféine)	51	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	6 jours	Evaluation de la sévérité du sevrage à l'aide de l'échelle de sevrage Cannabis Withdrawal (CWS)	Différence moyenne entre les traitements: p = 0.01	En faveur du Nabiximol
	Bisaga, 2015, US	Agés de 18 à 60 ans, avec une dépendance actuelle aux opioïdes, sans dépendance à l'alcool ou sédatifs/hypnotiques	60	Dronabinol (THC) + Naltrexone VS Placebo + Naltrexone	8 jours hospitalisation + 8 semaines ambulatoire	1/ Gravité du sevrage aux opioïdes pendant la phase d'hospitalisation et ambulatoire, mesurée à l'aide de l'échelle de sevrage subjectif aux opioïdes (SOWS), 2/ Maintien du traitement	Différence moyenne entre les traitements: 1/ hospitalisation: p= 0.005 ambulatoire: n.s. 2/ p = 0.23	Résultats contradictoires sur les critères coprimaires Sevrage réduit par le Dronabinol à l'hôpital
	Levin, NCT01020019, 2016, US	Agés de 18 à 60 ans, avec une dépendance actuelle au cannabis	122	Dronabinol (THC) + Lofexindine VS placebo	11 semaines	Comparaison des chances de parvenir à une "abstinence consécutive" définie comme au moins 21 jours consécutifs d'abstinence d'après l'auto-évaluation de la timeline follow back (TLFB)	Différence moyenne entre les traitements: $\chi^2 = 0.17, p = 0.68$	n.s.
	Trigo, NCT01748799, 2016, Canada	Agés de 18 à 50 ans, avec une dépendance actuelle au cannabis	16	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	8 semaines	1/ Effets indésirables (n total et n grave) 2/ Evaluation de la gravité du sevrage à l'aide de l'échelle de sevrage du cannabis (CWS) 3/ Evaluation du craving à l'aide du questionnaire (MCQ)	Différence moyenne entre les traitements: 1/ n.s. 2/ p<0.01 3/ n.s.	Résultats contradictoires sur les critères coprimaires Sevrage réduit par le Nabiximol

Hill, NCT01347762 , 2017, US	Agés de 18 à 45 ans, avec une dépendance actuelle au cannabis	18	Nabilone (THC) VS placebo	10 semaines	Consommation de cannabis, entre le début et la fin du traitement, évaluée par: 1/ Auto-évaluation des jours de consommation 2/ Test urinaire bi-hebdomadaire de détection de cannabinoïdes	Difference moyenne entre les traitements: 1/ p=0.29 2/ p=0.17	n.s.
Trigo, NCT01747850 , 2018, Canada	Agés de 18 à 65 ans, avec une dépendance actuelle au cannabis	40	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	12 semaines	Primaire: apparition des effets indésirables Secondaires: 1/ Consommation de cannabis (auto- déclaration) 2/ Des symptômes de sevrage (score MWC) 3/ Craving/Besoin de cannabis (score MCQ)	Difference moyenne entre les traitements: Primaire: p=0.654 Secondaire: 1/ p=0.179 2/ p= 0.593 3/ p=0.438	n.s.
Hurd, NCT02539823, 2019, US	Agés de 18 à 65 ans, abstinents mais souffrant de troubles liées à la consommation d'héroïne	50	Epidiolex (CBD) (a) 400 mg (b) 800 mg VS placebo	2 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement: 1/ Craving, score VAS-C 2/ Anxiété, score VAS-A	1/ p < 0.05 CBD (a) 0.44 (b) 0.23 placebo: 0.93 2/ p < 0.05 CBD (a) 0.48 (b) 0.24 placebo: 0.97	En faveur du CBD
Lintzeris, 2019, Australia	Agés de 18 à 65 ans, avec une dépendance actuelle au cannabis sans dépendance à l'alcool ou à d'autres drogues (sauf nicotine/caféine)	128	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	12 semaines	Nombre total de jours de consommation de cannabis illicite déclarés par l'intéressé entre le début et la fin du traitement	Difference moyenne entre les traitements: 18.6 days; (95% CI: 3.5;33.7 days), p=0.02	En faveur du Nabiximol

Freeman, NCT02044809, 2020, UK	Agés de 18 à 60 ans, avec une dépendance actuelle au cannabis	82	CBD (a) 200 mg (b) 400 mg (c) 800 mg VS placebo	4 semaines	Diminution, entre le début et la fin du traitement, de la consommation de cannabis évaluée par: 1/ Test urinaire : THC- COOH:creatinine ratio 2/ Auto-évaluation, jours par semaine d'abstinence de cannabis Calcul de probabilités a posteriori (si P>0.90, le cannabidiol est meilleur que le placebo)	(a) éliminée car jugée innéficace (interim analysis) 1/ (b) P= 0.9995 (c) P= 0.9966 2/ (b) P= 0.9965 (c) P= 0.9247	En faveur du CBD
Meneses, 2021, Brazil	Agés ≥ 18 ans, avec une dépendance au crack et à la cocaïne, et qui sont restés abstinents pendant un maximum de 30 jours	31	CBD VS placebo	10 jours	Changement entre le début et la fin du traitement: 1/ Score au Cocaine Craving Questionnaire (CCQ) 2/ Score à l'échelle Minnesota Cocaine Craving (MCCS)	Différence moyenne entre les traitements: 1/ p=0.116 2/ p=0.130	n.s.
Mongeau , NCT02559167 , 2021, Canada	Agés de 18 à 65 ans, avec un trouble de l'usage de la cocaïne	78	CBD VS placebo	10 jours hospitalisation 12 semaines ambulatoire	1/ Evaluation du craving mesurées pendant la phase d'hospitalisation de 10 jours, par des stimuli neutres (a), stressants (b) ou évoquant la drogue (c) 2/ Evaluation du nombre de jours d'abstinence à la cocaïne pendant le suivi ambulatoire de 12 semaines	Différence moyenne entre les traitements 1/ (a) p= 0.222 (b) p= 0.887 (c) p= 0.069 2/ CBD: 4 jours et placebo: 7 jours HR = 1.20, CI = 0.65;2.20; p = 0.512	n.s.
Morissette**, NCT02559167 , 2021,					Changement entre le début et la fin du traitement: 1/ Concentrations de cytokines 2/ Pourcentages de monocytes 3/ Pourcentage de lymphocytes	Différence moyenne entre les traitements 1/ - diminution IL-6 p=0.07 - diminution VEGF p=0.032 - n.s. autres cytokines 2/ - diminution CD14+CD16+ p=0.024 - n.s. autres monocytes 3/ n.s	Résultats difficilement exploitables

NCT01605539, 2012-2013, US	Agés de 21 à 65 ans, avec une dépendance aux opiacés et absence de consommation d'opiacés au cours des 7 derniers jours	10	CBD 400 mg 800 mg VS placebo	3 administrations de CBD	Changement dans l'intensité du craving associés à l'héroïne : 1/ Echelle VASC (effets subjectifs du craving) mesurée pendant la visite par des stimuli neutres (a) ou évoquant la drogue (b) 2/ Questionnaire HCQ (heroin craving questionnaire) en ambulatoire	1/ Administration 1 (6h après): CBD: (a) -0.17 (0.17) et (b) 0.83 (0.31) Placebo: (a) -0.33 (0.33) et (b) 2.67 (1.45) Administration 2 (6h après): CBD: (a) -0.67 (0.71) et (b) 0.67 (0.71) Placebo: (a) -0.33 (0.37) et (b) 0.670 (0.33) Administration 3 (1 semaine après): CBD: (a) -0.50 (0.22) et (b) 0.33 (0.21) Placebo: (a) 1 (0.58) et (b) 0.33 (0.33) 2/ Administration 1 (6h après): CBD: -0.33 (3.57) Placebo: -3.67 (2.73) Administration 2 (6h après): CBD: -6.17 (1.11) Placebo: -5.33 (15.43) Administration 3 (1 semaine après): CBD: -16.33 (3.97) Placebo: -4.33 (7.69)	Pas de comparaisons statistiques 1/ tendance à la diminution après l'administration 1 2/ tendance à la diminution après les administration 1, 2 et 3
NCT01598896, 2002-2017, US	Agés de 18 à 45 ans, avec une dépendance au cannabis associée à une schizophrénie ou trouble schizo-affectif	7	Dronabinol (THC) + clonidine VS placebo	10 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement de la consommation de cannabis (auto-déclaration)	Moyennes de consommation de cannabis (hits/jours): THC+clonidine: 16.91 (± 14.57) Placebo :22.35 (± 17.47)	Pas de comparaisons statistiques Pas de résultats sur le critère principal Résultats disponibles chez 5 patients

NCT01024335, 2010-2012, US	Agés de 18 à 60 ans, avec une dépendance aux opiacés et antécédents de consommation de marijuana	60	Dronabinol (THC) VS placebo	8 semaines	1/ Evaluation du sevrage des opiacés à l'aide du score à l'échelle subjective de sevrage des opiacés (SOWS) 2/ Maintient du traitement	1/ Moyennes SOWS: Dronabinol : 13.36 (±10.55) Placebo: 11.16 (±6.13) 2/ p>0.05 Dronabinol: 7/20 participants (35%) Placebo: 14/40 participants (35%)	1/ Pas de comparaisons statistiques 2/ n.s.
NCT00893074, 2009-2011, US	Agés ≥ 18 ans, avec une dépendance actuelle au cannabis	24	Dronabinol (THC) (a) 30 mg (b) 60 mg (c) 120 mg VS placebo	57 jours	1/ Evaluation du sevrage, à l'aide du score Marijuana Withdrawal Checklist à J5 d'abstinence 2/ Effets subjectifs de la drogue (VAS) après l'administration d'une dose aiguë de cannabis	Scores moyens : 1/ (a) 4.1 (±0.9) (b) 2.9 (±0.7) (c) 1.7 (±0.4) placebo: 4.6 (±0.9) 2/ (a) 28 (±3) (b) 24 (±3) (c) 29 (±3) placebo:23 (±3)	Pas de comparaisons statistiques
NCT00743145, 2008-2009, US	Agés de 21 à 45ans, avec une dépendance actuelle au cannabis	23	Extrait de Cannabis + naltrexone VS Extrait de Cannabis + placebo VS naltrexone + placebo VS placebo	6 semaines, 8 administration	1/ Évaluation subjectives (VAS) de la qualité de l'effet de la marijuana ("force", "bon effet", "high", "stimulation") et du craving ("envie de marijuana") 2/ Effets cardiovasculaires	1/ résultats nombreux et variables, difficilement interprétables en l'absence d'une comparaison statistique 2/ pas de résultats	Pas de comparaisons statistiques

	NCT00403117, 2006-2010, US	Agés de 21 à 45ans, avec une dépendance actuelle au cannabis	49	Extrait de Cannabis + naltrexone VS Extrait de Cannabis + placebo VS naltrexone + placebo VS placebo	6 semaines	Changement entre le début et la fin: 1/ Scores moyens de l'humeur subjective (VAS) 2/ Performance psychomotrice moyenne évaluée par un test de substitution de symboles numériques (DSST) 3/ Fréquence cardiaque moyenne	1/ résultats nombreux et variables, difficilement interprétables en l'absence d'une comparaison statistique 2/ résultats similaires 3/ résultats similaires	Pas de comparaisons statistiques
Schizophrénie et troubles apparentés	Leweke, NCT00628290, 2012, Germany	Agés de 18 à 50, avec un diagnostic de schizophrénie tel que défini par le DSM-IV.	42	CBD VS amisulpride	4 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement: 1/ Score à l'échelle de cotation psychiatrique brève (BPRS) 2/ Score à l'échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS)	Différence moyenne entre les traitements: 1/ -0,1 (95% CI -9.2;8.9) p= 0.977 2/ 1.0 (95% CI: -12.6;14.6) p =0.884	n.s.
	McGuire, NCT02006628, 2017, Poland, Romania, UK	Agés de 18 à 65, avec un diagnostic de schizophrénie ou trouble psychotique apparenté tel que défini par le DSM-IV.	88	CBD VS placebo	8 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement: 1/ Scores échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS total, positive, general et negative) 2/ Score échelle des symptômes négatifs (SANS) 3/ Score sur l'échelle d'impression clinique globale (CGI-I) 4/ Score sur l'échelle d'évaluation globale du fonctionnement (GAF) 5/Score au bilan d'autonomie et de compétences sociales (BACS)	Différence moyenne entre les traitements: 1/ Total: -2.8 (95% CI -6.5; 0.9) p= 0.133 Positive: -1.4 (95% CI -2.5; -0.2) p= 0.019 General -1.3 (95% CI -3.2; 0.7) p= 0.196 Negative: 0.0 (95% CI -1.3; 1.4) p= 0.965 2/ -3.5 (95% CI -7.9;0.9) p= 0.965 3/ 20.5 (95% CI: 20.8;20.1) p =0.018 4/ 3.0 (95% CI -0.4; 6.4) p= 0.08 5/ 1.31 (95% CI -0.1; 2.72) p= 0.068	Résultats contradictoires sur les critères coprimaires

	Boggs, NCT00588731, 2018, US	Agés de 18 à 65, avec un diagnostic de schizophrénie tel que défini par le DSM-IV.	41	CBD VS placebo	6 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement: 1/ Scores aux compositives et sous échelles de la batterie cognitive de consensus MATRICS (MCCB) 2/ Score à l'échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS)	Différence moyenne entre les traitements: 1/ p=0.56 2/ p>0.05	n.s.
	NCT01832766, 2005-2011, US	Agés de 18 à 50, avec un diagnostic de schizophrénie et un usage chronique du cannabis	13	Dronabinol (THC) VS placebo	2 administrations	Mesure électrophysiologique de la capacité à filtrer les stimuli étrangers	Mesure électrophysiologique moyenne Dronabinol: 0.62 (±0.69) Placebo: 0.52 (±0.43)	pas de comparaisons statistiques
	Kock, NCT04700930, 2021, Switzerland	Agés de 18 à 65 ans, psychotiques avec un diagnostic de schizophrénie ou trouble psychotique apparenté et un trouble du tabagisme comorbide	31	CBD vs tabac	4 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement dans: 1/ Score à échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS) 2/ Score à la liste de contrôle de la violence de Brøset 3/ Score à l'inventaire de dépression de Beck (BDI), 4/ Score à la forme courte de l'échelle du bien-être subjectif sous neuroleptiques (SWN-K) 5/ Des doses équivalentes d'antipsychotiques (olanzapine)	Différence moyenne entre les traitements: 1/ p= 0.962 2/ p= 0.059 3/ p= 0.198 4/ p= 0.595 5/ p= 0.091	n.s.
Haut risque de psychose	Bhattacharrya, 2018, UK	Agés de 18 à 35, avec un risque de psychose élevé et naïfs de médicaments antipsychotiques	52	CBD VS placebo	3 semaines	Activation cérébrale pendant le processus de mémorisation: encodage (a) et rappel (b), indexée au signal IRMf de la réponse hémodynamique dépendant du niveau d'oxygène sanguin.	Parahippocampal gyrus/midbrain: CBD: median, -0.013; IQR, -0.027 to 0.002; placebo: median, -0.007; IQR, -0.019 to 0.008; control: median, 0.034; IQR, 0.005 to 0.059	

Stress post traumatique	Jetly, 2015, Canada	Agés de 18 à 65, militaires avec un traumatisme	10	Nabilone (THC) VS placebo	16 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement: 1/ Score dans l'échelle CAPS 2/ Score dans l'échelle d'impression clinique globale de changement (CGI-C) 3/ Score au questionnaire sur le bien être global (WBQ) 4/ Temps de sommeil total	Différence moyenne entre les traitements: 1/ p= 0.03 2/ p= 0.05 3/ p= 0.04 4/ p= 0.97	Résultats contradictoires sur les résultats coprimaires
	Bonn-Miller, NCT02759185, 2021, US	Agés ≥ 18 ans, avec des symptômes de stress post traumatiques ≥ 6 mois	80	Extrait de cannabis (a) THC (b) CBD (c) THC:CBD VS placebo	3 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement des symptômes de stress post traumatique, en utilisant l'échelle CAPS-5 du DSM-5	Difference moyenne entre les traitements: p = 0.15	n.s.
Troubles obsessionnels compulsifs	NCT03274440, 2017-2020, US	Agés de 21 à 55, avec des troubles obsessionnels compulsifs et un usage de cannabis	14	Extrait de Cannabis (a) THC<1%, CBD > 10% (b) THC 5-10%, CBD <1% VS placebo	3 administrations	Changement entre le début et la fin du traitement de l'échelle de défi obsessionnel et compulsif de Yale-Brown (YBOC-CS)	Difference moyenne entre les traitements: p = 0.72	n.s.
	NCT02911324, 2016-2019, US	Agés de 18 à 65, avec des troubles obsessionnels compulsifs	16	Nabilone (THC) +thérapie VS THC seul	4 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement de l'échelle de défi obsessionnel et compulsif de Yale-Brown (YBOC-CS)	Difference moyenne entre le début et la fin: THC: +2.5 (± 3.6) THC+therapy: +11.2 (± 3.4)	Pas de comparaisons statistiques

Trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)	Cooper, NCT02249299, 2017, UK	Agés de 18 à 55, avec un diagnostic de TDAH	30	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	6 semaines	Changement entre le début et la fin de la mesure des performances cognitives et niveau d'activité à l'aide du test comportemental quantitatif (QbTest)	Différence moyenne entre les traitements: 0.17 (95%CI-0.40;0.07), p=0.16	n.s.
Insomnie	Walsh, 2021, Australia	Agés de 25 à 70, avec de l'insomnie chronique	24	Extrait de cannabinoïde (THC:CBD:CBN) VS placebo	5 semaines	Différence entre les deux traitements dans symptômes globaux d'insomnie évalués par l'indice de gravité de l'insomnie (ISI) à la fin de l'étude	Différence moyenne entre les traitements: -5.1 [95% CI -2.9; -7.3], p = 0.0001	En faveur de l'extrait de cannabinoïdes
Démence	Van Den Elsen, NCT01608217, 2015, Netherlands	Agés ≥ 40 ans, avec une possible ou probable démence de type alzheimer, vasculaire ou mixte	50	THC (Nabilone [®]) VS placebo	3 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement, des syndromes neuropsychiatriques, mesurés par l'inventaire neuropsychiatrique (NPI)	Différence moyenne entre les traitements: 3,2 (95% CI: -3.6;10.0) p>0.5	n.s.
	Van Den Elsen, NCT01302340, 2015, Netherlands	Agés ≥ 18 ans, avec une possible ou probable démence de type alzheimer, vasculaire ou mixte	22	THC (Nabilone [®]) (a) 0,75 mg (b) 1,5 mg VS placebo	12 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement, des syndromes neuropsychiatriques, mesurés par l'inventaire neuropsychiatrique (NPI)	Différence moyenne entre les traitements: (a) 1.8 (97.5% CI: -2.1;5.8) (b) -2.8 (97.5% CI: -7.4;1.8) (a) vs (b) vs (placebo) : p = 0.22	n.s.
	Van Den Elsen**, NCT01302340, 2016, Netherlands		18	THC 0,75 mg VS placebo		Changement dans l'évaluations quantitatives de l'équilibre et de la démarche : 1/ statique 2 dynamique		
	Herrmann, NCT02351882, 2019, Canada	Agés ≥ 55 ans, avec une possible ou probable démence de type alzheimer, vasculaire ou mixte	39	Nabilone (THC) VS placebo	14 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement, de l'agitation mesurée par l'inventaire de Cohen Mansfield (CMAI)	Différence moyenne entre les traitements: - 4.0 (95% CI: -6.5; -1.5), p = 0.003	En faveur de la Nabilone
Epilepsie pharmacorésistantes	Devinsky, NCT02091375, 2017, US, France, Poland, UK	Agés de 2 à 18, avec un syndrome de Dravet et des crises épileptiques pharmacorésistantes	120	Epidiolex (CBD) VS placebo	14 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement de la fréquence mensuelle des crises convulsives	Différence moyenne entre les traitements: -22.8% (95%CI: -41.1; -5.4), p= 0.01	En faveur du CBD

Miller, NCT02224703, 2020, US, Spain, Poland, Netherlands, Australia, Israel	Agés de 2 à 18, avec un syndrome de Dravet et des crises épileptiques pharmacorésistantes	198	Epidiolex (CBD) (a) CBD 10mg (b) CBD 20mg VS placebo	14 semaines	Pourcentage de réduction de la fréquence mensuelle des crises convulsives	Différence moyenne entre les traitements (vs placebo): (a) -29.8% (95% CI 8.4%;46.2%) p =0,01 (b) -25.7% (95% CI, 2.9%;43.2%) p= 0.03	En faveur du CBD
Madancohen*, NCT02091375, NCT02224703 , 2021,	Agés de 2 à 18, avec un syndrome de Dravet et des crises épileptiques pharmacorésistantes	318	Epidiolex (CBD) (a) CBD 10mg (b) CBD 20mg VS placebo	14 semaines	Pourcentage de réduction du nombre cumulé de crises convulsives pour chaque jour afin de déterminer plus précisément le moment de l'apparition de l'effet anticonvulsivant.	(a) J13 (p = 0.03) (b) J12 (p = 0.02)	En faveur du CBD Effet dose dépendant
Devinsky, NCT02224560 , 2018, UK, US	Agés de 2 à 55, avec un syndrome de Lennaux-Gastaut et des crises épileptiques pharmacorésistantes	225	Epidiolex (CBD) (a) CBD 10mg (b) CBD 20mg VS placebo	14 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement de la fréquence mensuelle des crises convulsives	Différence moyenne entre les traitements: (a): -19.2 (95%CI: -31.2; -7.7), p=0.002 (b): -21.6 (95%CI: -34.8;-6.7), p=0.047	En faveur du CBD
Thiele, NCT02224690 , 2018, US, Netherlands and Poland	Agés de 2 à 55, avec un syndrome de Lennaux-Gastaut et des crises épileptiques pharmacorésistantes	171	Epidiolex (CBD) VS placebo	14 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement de la fréquence mensuelle des crises convulsives	Différence moyenne entre les traitements: -17.2 (95%CI: -30.3;-4.1), p=0.0135	En faveur du CBD
Privitera*, NCT02224560 , NCT02224690 , 2021,	Agés de 2 à 55, avec un syndrome de Lennaux-Gastaut et des crises épileptiques pharmacorésistantes	396	Epidiolex (CBD) (a) CBD 10mg (b) CBD 20mg VS placebo	14 semaines	Pourcentage de réduction du nombre cumulé de crises convulsives pour chaque jour afin de déterminer plus précisément le moment de l'apparition de l'effet anticonvulsivant.	J6 (P=0,008)	En faveur du CBD
Thiele, NCT02544763 , 2021, US, UK, Poland, Australia, Spain, Netherlands	Agés de 1 à 6, avec une sclérose tubéreuse de Bourneville et des crises épileptiques pharmacorésistantes	224	Epidiolex (CBD) (a) CBD 25mg (b) CBD 50mg VS placebo	16 semaines	Pourcentage de réduction de la fréquence des crises convulsives	Pourcentage de réduction: (a) 30.1% (95% CI, 13.9%;43.3%) p < 0,001 (b) 28.5% (95% CI, 11.9%;42.0%), p = 0.002	En faveur du CBD

Maladie de Parkinson	Chagas, 2014, Brazil	Agés ≥ 45 ans, avec un diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique	21	CBD (a) 75mg (b) 300mg VS placebo	6 semaines	1/ Score des symptômes moteurs et généraux (UPDRS) 2/ Bien-être et qualité de vie (PDQ-39) 3/ Effets neuroprotecteurs possibles (BDNF et H1-MRS)	Différence moyenne entre les traitements: 1/ p>0.05 2/ (a) p>0.05 (b) p = 0.05 3/ p>0.05	Résultats contradictoires sur les critères coprimaires
	Martins de faria, 2020, Brazil	Agés ≥ 18 ans, avec un diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique	24	CBD VS placebo	2 administrations	Changement entre le début et la fin du traitement (visual analog mood scale, VAMS): 1/ Anxiété 2/ Sédation 3/ Troubles cognitifs 4/ Inconfort	Différence moyenne entre les traitements 1/ p=0.021 2/ p=0.119 3/ p=0.396 4/ p=0.838	Résultats contradictoires sur les critères coprimaires
	Peball, NCT03769896, 2020,	Agés ≥ 30 ans, avec une maladie de Parkinson et un score ≥ 4 sur l'échelle MDS-UPDRS avec ≥ 2 points dans l'item anxiété ou douleur	38	Nabilone (THC)VS placebo	4 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement du score MDS-UPDRS-I	Différence moyenne entre les traitements 1.63, (95% CI 0.09;3.18) p = 0.030	En faveur de la Nabilone
	Almeida, 2021, Brazil	Agés ≥ 18 ans, avec une maladie de Parkinson et un diagnostic polysomnographique de trouble du comportement pendant le sommeil	36	CBD VS placebo	14 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement: 1/ Du nombre total moyen de nuits avec des événements évocateurs du troubles du comportement par semaine (agenda) 2/ Du score à l'échelle d'impression clinique globale (CGI), (a) severité et (b) amélioration	1/ p=0.504 2/ (a) p=0.672 (b) p=0.996	n.s.

Maladie de Huntington	Moreno, NCT01502046, 2016, Spain	Agés ≥ 18 ans, avec une maladie de Huntington et traitement de base stable ≥ 6 semaines	26	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	20 semaines	Primaires: 1/ Absence d'événements indésirables plus graves 2/ Absence de détérioration de la maladie, échelles: a/motrices b/ cognitives c/ comportementales d/ fonctionnelles Secondaire: Amélioration des scores à l'échelle Unified Huntington Disease Rating (UHDRS): a/moteur b/cognitif c/comportemental d/fonctionnel	1/ EI graves: Placebo : 2 et Nabiximol: 0 2/ Différence moyenne entre les traitements: a/ p=0.286 b/ p=0.824 c/ p=1.0 d/ p=0.581 Secondaire a/ p=0.286 b/ p=0.824 c/ p=1.0 d/ p=0.581	n.s.
Syndrome de Rett	NCT03848832, 2019-2021, US, Italy, Spain, UK	Agés de 2 à 18 ans, avec un syndrome de Rett confirmé par la mutation génétique du gène MECP2	29	Epidiolex (CBD) (a) 5 mg (b) 15 mg VS placebo	24 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement, du score total moyen du Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ)	Différence entre le début et la fin: (a) -12,1 (±13,63) (b) -6.1 (±7.22)	Pas de comparaisons statistiques
Spasticité liée à la sclérose en plaques	Corey-Bloom, NCT00248378, 2012, US	Agés ≥ 18 ans, avec des symptômes de spasticité liés à une sclérose en plaque	37	Extrait de cannabis (THC:CBD) VS placebo	17 jours	Changement entre le début et la fin du traitement de la spasticité mesurée par le score du patient sur l'échelle d'Ashworth modifiée	Différence moyenne entre les traitements: 2.74 (95% CI 2.20; 3.14), p < 0.001	En faveur de l'extrait de Cannabis
	Zajicek, NCT00552604, 2012, UK	Agés ≥ 18 ans, avec une sclérose en plaques stable depuis ≥ 6 mois et une raideur musculaire depuis ≥ 3 mois	279	Extrait de Cannabis (THC:CBD) VS placebo	12 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement du score NRS moyen	OR= 2.26 (95% CI: 1.24; 4.13), p = 0.004	En faveur de l'extrait de Cannabis
	Zajicek, 2013, UK	Agés de 18 à 65 ans, avec une sclérose en plaques primaire ou secondaire progressive au cours des 12 derniers mois	498	Dronabinol (THC) VS placebo	144 semaines	1/ Temps jusqu'à la progression de l'EDSS d'au moins 1 point 2/ Changement entre le début et la fin du traitement du score MSIS-29-PHYS	1/ HR= 0.92 (95% CI: 0.68; 1.23), p = 0.57 2/ Différence moyenne entre les traitements -0.9 (95%CI: -2.0;-0.2), p = 0.11	n.s.

Marková, 2018, Czech Republic, Austria	Agés ≥ 18 ans, avec sclérose en plaques et spasticité depuis ≥ 12 mois	106	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	12 semaines	Amélioration de ≥30% du score NRS moyen de la douleur	OR= 7.0 (95%CI: 2.95;16.74), p < 0.0001	En faveur du Nabiximol
Meuth*, 2020,					Changement entre le début et la fin du traitement: 1/Gravité de la spasticité (échelle d'évaluation numérique NRS) 2/Sévérité de la douleur (scores NRS) Pour les sous-groupes définis : - (a) scores EDSS : < 6 et ≥ 6) - (b) scores NRS 0-10 (4 à ≤ 6 and > 6) - (c) Durée de la spasticité (< 5 et ≥ 5 ans).	Différence moyenne entre les traitements 1/ (a) - < 6 : p = 0.0127 - ≥ 6 : p = 0.0002 (b) - ≤ 6: p = 0.1373 - > 6 : p < 0.0001 (c) - ≤ 5: p = 0.0073 - > 5: p = 0.0004 2/ (a) - < 6: p = 0.1284 - ≥ 6 : p = 0.003 (b) - ≤ 6 : p = 0.4979 - > 6: p = 0.0008 (c) - ≤ 5: p = 0.0307 - > 5: p = 0.0108	Résultats contradictoires sur les critères coprimaires
NCT01964547, 2012-2013, Czech Republic	Agés ≥ 18 ans, avec une sclérose en plaques et spasticité associée	121	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	48 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement du score total du PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)	Différence moyenne entre les traitements: -1.47 (97.5%CI: -6.41) p= 2.492	n.s.
NCT01599234, 2005-2005, UK	Agés ≥ 18 ans, avec une sclérose en plaques ≥6 mois et spasticité liée ≥3 mois	337	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	15 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement du score moyen de spasticité NRS au cours des 14 derniers jours de traitement	Différence moyenne entre les traitements: -0.23 (95%CI: -0.59;-0.14), p=0.220	n.s.
NCT00711646, 2002-2004, UK	Agés ≥ 18 ans, avec une sclérose en plaques stable depuis ≥ 3 mois et spasticité liée	189	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	6 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement du score moyen de spasticité NRS	Différence moyenne entre les traitements: -0.517 (95%CI: -1.029;-0.004), p= 0.048	En faveur du Nabiximol

	NCT00682929, 2004-2011, US	Agés ≥ 18 ans, avec une sclérose en plaques et spasticité liée	41	(a) Dronabinol (THC) (b) Extrait de cannabis VS placebo	7 semaines	Changement entre le début et la semaine 3 et la semaine 7 du taux d'augmentation du couple : 1/ Flexion 2/ Extension	Différence selon les traitements: 1/ Semaine 3 (a): -0,0121 (± 0,0183) (b): 0,0018(± 0,0071) placebo: 0,0007 (±0,0064) Semaine 7 (a): -0,0015 (± 0,0235) (b): 0,0013(± 0,0405) placebo: 0,0043 (±0,0161) 2/ Semaine 3 (a): -0,0310 (± 0,0780) (b): 0,0004(± 0,0136) placebo: 0,0105 (±0,0208) Semaine 7 (a): -0,0019 (± 0,0256) (b): 0,0122(± 0,0049) placebo: 0,0186 (±0,0240)	Pas de comparaisons statistiques
	NCT01610700, 2001-2002, UK	Agés ≥ 18 ans, avec tout type de sclérose en plaques stable depuis ≥ 4 mois	160	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	6 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement du score sur l'échelle visuelle analogique (VAS) de la déficience primaire composite	Différence moyenne entre les traitements: -5.93 (95%CI: -13.5;-1.65), p= 0.124	n.s.
Spasticité liée à une sclérose latérale amyotrophique	Riva, NCT01776970 , 2018, Italy	Agés de 18 à 80, avec une sclérose latérale amyotrophique et spasticité associée	60	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	6 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement de la spasticité mesurée par le score du patient sur l'échelle d'Ashworth modifiée	Différence moyenne entre les traitements: -0.32 (95% CI -0.57; -0.069); p=0.013	En faveur du Nabiximol
Spasticité liée à une paralysie cérébrale/lésion du système nerveux central	Fairhurst, NCT01898520 , 2020, UK, Israel, Czech Republic	Agés de 6 à 18 ans, avec un syndrome du motoneurone supérieur non progressif associé à une paralysie cérébrale ou autre lésion nerveuse centrale après la naissance	72	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	12 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement, du score moyen de la douleur NRS	Différence moyenne entre les traitements: -0.166 (95% CI -1.119;0.787), p=0.7291	n.s.

Incontinence liée à la sclérose en plaques	NCT00678795, 2002-2005, UK	Agés ≥ 18 ans, avec une sclérose en plaques et une hyperactivité du détrusor, et avec ≥3 épisodes d'incontinence sur cinq jours consécutifs	135	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	10 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement du nombre moyen d'épisodes d'incontinence par jour	Différence moyenne entre les traitements: -0.11 (95%CI: -0.47;-0.26) p=0.569	n.s.
Douleurs neuropathiques	NCT01604265, 2002-2002, UK	Agés ≥ 18 ans, avec une sclérose en plaques et douleurs neuropathiques liées	66	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	4 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement, de l'intensité de la douleur sur le score NRS	Différence moyenne entre les traitements: -1.25 (95%CI: -2.11;-0.39), p= 0.005	En faveur du Nabiximol
	NCT01606176, 2002-2002, UK	Agés ≥ 18 ans, avec une sclérose en plaques ou autres déficiences de la fonction neurologique, et douleur non soulagée par un traitement analgésique	79	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	4 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement du score moyen de l'échelle Pain Box Scale-11	Différence moyenne entre les traitements: -0.39 (95%CI: -1.18;0.40) p=0.332	n.s.
	Turcotte, NCT00480181, 2015, Canada	Agés de 18 à 65 ans, avec une sclérose en plaques récurrente-rémittente associée à des douleurs neuropathiques malgré un traitement par gabapentine	15	Nabilone (THC) VS placebo	9 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement: 1/ L'intensité de la douleur (VASpain) 2/ L'impact de la douleur sur les activités quotidiennes (VASimpact).	Différence moyenne entre les traitements: 1/ p< 0,001 2/ p=0,77	Résultats contradictoires sur les critères coprimaires
	NCT00391079, 2006-2008, Canada	Agés ≥ 18 ans, avec tout type de sclérose en plaques associée à des douleurs neuropathiques centrales	339	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	14 semaines	1/ Changement entre le début et la fin du traitement, de l'intensité de la douleur sur le score NRS 2/ Nombre de patients présentant une amélioration de ≥30% du score NRS moyen de la douleur	1/ Différence moyenne entre les traitements: -0.17 (95%CI: -0.62; 0.29), p=0.468 2/ OR:1.309 (95%CI:0.840;2.038), p=0.2338	n.s.

Wilsey, NCT01037088 , 2013, US	Agés ≥ 18 ans, avec douleur neuropathique, douleur thalamique, lésion de la moelle épinière, neuropathie périphérique, radiculopathie	39	Extrait de Cannabis (a) 1.29% THC (b) 3.53% THC VS placebo	3 administrations	Amélioration ≥ 30 % de l'intensité de la douleur (VASpain intensity)	Différence moyenne entre les traitements (vs placebo): (a) p=0.0023 (b) p=0.0069	En faveur de l'extrait de cannabis
Lynch, 2014, Canada	Age ?, avec douleur neuropathique > 3mois après la fin d'une chimiothérapie à base de paclitaxel, de vincristine ou de cisplatine	18	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	10 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement, de l'intensité de la douleur sur le score NRS-PI	Différence moyenne entre les traitements p=0.37	n.s.
Wilsey, NCT01555983, 2016, US	Agés de 18 à 70 ans, avec une pathologie de la moelle épinière liée à une lésion traumatique ou à une maladie avec des douleurs neuropathiques d'une intensité ≥ 4/10	42	Extrait de Cannabis (a) 2.9% THC (b) 6.7% THC VS placebo	3 administrations	Pourcentage de participants ayant obtenu une réduction de l'intensité de la douleur de 30 % ou plus	Différence moyenne entre les traitements (vs placebo): (a) p=0.0242 (b) p<0.0001	En faveur de l'extrait de cannabis
Weizman, NCT02560545, 2018, Israel	Agés de 27 à 75 ans, avec une douleur radiculaire neuropathique des membres inférieurs	15	Extrait de Cannabis (20% THC) VS placebo	2 administrations	Changement entre le début et la fin du traitement du score à la douleur (VAS)	Différence moyenne entre les traitements : p < 0.05	En faveur de l'extrait de cannabis
Wallace, NCT00781001 , 2015, US	Agés ≥ 18 ans, avec diabète sucré de type 1 ou de type 2 avec neuropathie diabétique périphérique douloureuse	16	Extrait de Cannabis (a) 1% THC (b) 4% THC (c) 7% THC VS placebo	4 administrations	Changement entre le début et la fin du traitement du score à la douleur spontanée (VAS)	Différence moyenne entre les traitements et le placebo: (a) p = 0.031 (b) p = 0.04 (c) p < 0.001	En faveur de l'extrait de cannabis

Wallace*, NCT00781001 , 2020, US					Association entre les niveaux plasmatiques de THC et la réponse à la douleur	Les résultats suggèrent une relation en forme de U selon laquelle les évaluations de la douleur sont plus importantes à des niveaux extrêmes (faibles et élevés) de THC. La fenêtre thérapeutique semble se situer entre 16 ng/ml et 31 ng/ml de THC dans le plasma.	
H Xu, 2020, US	Agés ≥ 18 ans, avec des douleurs neuropathiques périphériques	29	CBD oil (topical) VS placebo	4 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement sur les scores aux différents domaines à l'échelle NPS (neuropathic pain scale)	Différence moyenne entre les traitements : - Intense: p= 0.00901 - Sharp: p= 0.0000255 - Hot: p= 0.332 - Dull: p=0.243 - Cold: p=0.0434 - Sensitive: p=0.199 - Itchy: p=0.00108 - Unpleasunt: p=0.366 - Deep: p=0.0635 - Surface: p= 0.119	Résultats contradictaires sur les critères coprimaires
Schimrigk, NCT00959218, 2017, Germany	Agés 18 à 79 ans, avec sclérose en plaques stables et douleur neuropathique centrale modérée à sévère pendant ≥ 3 mois	240	Dronabinol (THC) VS placebo	16 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement, de l'intensité de la douleur sur le score NRS	Différence moyenne entre les traitements : p = 0.6760	n.s.
NCT01606202, 2002-2005, UK	Agés ≥ 18 ans, avec une lésion non aiguë de la moelle épinière et d'une douleur neuropathique centrale	116	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	3 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement, de l'intensité de la douleur sur le score NRS	Différence moyenne entre les traitements : -0.08 (95%CI: -0.51;-0.35), p = 0.708	n.s.
NCT00713817, 2007-2007, UK	Agés ≥ 18 ans, avec des douleurs neuropathiques	19	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	5 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement, de l'intensité de la douleur sur le score NRS	Différence moyenne entre les traitements : 0.89 (95%CI: -0.78;2.56) p= 0.273	n.s.

	NCT00711880, 2002-2004, UK	Agés ≥ 18 ans, avec des douleurs neuropathiques périphériques chroniques ≥ 6 mois associées à une allodynie mécanique	125	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	5 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement, de l'intensité de la douleur sur le score NRS	Différence moyenne entre les traitements : -0.93 (95%CI: -1.59;-0.32) p= 0.004	En faveur du Nabiximol
	NCT00710424, 2005-2006, UK	Agés ≥ 18 ans, avec des douleurs neuropathiques dues à une neuropathie diabétique ≥ 6 mois	297	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	14 semaines	1/ Changement entre le début et la fin du traitement, de l'intensité de la douleur sur le score NRS 2/ Amélioration de ≥30% du score NRS moyen de la douleur	1/ Différence moyenne entre les traitements: -0.12 (95%CI: -0.60;-0.36), p = 0.048 2/ OR= 0.85 (95%CI: 0.54;1.37), p = 0.521	Résultats contradictoires sur les critères coprimaires
	NCT00710554, 2005-2007, UK, Czech Republic, Romania, Belgium, Canada:	Agés ≥ 18 ans, avec des douleurs neuropathiques périphériques ≥6mois, associées à une allodynie	246	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	14 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement, de l'intensité de la douleur sur le score NRS	Différence moyenne entre les traitements : -0.34 (95%CI: -0.79;0.11) , p = 0.139	n.s.
Douleurs	Reichenback , NCT01598207 , 2015, US	Agés de 18 à 75 ans, avec ≥ 2 épisodes de douleurs thoraciques dans les 3 derniers mois, avec une évaluation cardiologique normale	19	Dronabinol (THC) VS placebo	4 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement 1/IMC ; 2/ Poids ; 3/ cholestérol total ; 4/ HDL 5/ triglycérides; 6/ HS-CRP ; 7/ glucose 8 / insuline ; 9/ leptine ; 10/ AST ; 11/ ALT ; 12/ LDH	Différence moyenne entre les traitements: 1/p=0.63; 2/p=0.87; 3/p=0.91; 4/p=0.09, 5/p=0.19; 6/p=0.63; 7/p=0.59; 8/p=0.63, 9/p=0.63; 10/p=0.50; 11/p=0.47; 12/p=0.84	n.s.
	Malik** , 2016, US					Changement entre le début et la fin du traitement du score au: 1/ Test de distension du ballon œsophagien (EBDT) 2/ Questionnaire sur les symptômes de la douleur thoracique 3/ Questionnaire sur la qualité de vie (fshort form-36) 4/ Questionnaire sur l'inventaire d'anxiété de Beck. (BAI) 5/ Questionnaire sur l'inventaire de dépression de Beck (BDI)		

Devries , NCT01551511, NCT01562483 , 2016, Netherlands	Agés ≥ 18 ans, avec une douleur abdominale persistante ou intermittente, ≥3 mois, apparue après une procédure chirurgicale ou une pancréatite chronique.	65	THC (Namisol [®]) VS placebo	50/52 jours	Changement entre le début et la fin du traitement du score d'intensité de la douleur (VAS)	Différence moyenne entre les traitements: p=0.901	n.s.
Nitecka-Buchta, NCT03994640 , 2019, Poland	Agés de 18 à 60, avec un trouble de l'articulation temporo mandibulaire	60	CBD huile (topique) VS placebo	2 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement: 1/ De l'activité sEMG du muscle masséter (droit et gauche) 2/ Du score d'intensité de la douleur (VAS)	Différence moyenne entre les traitements: 1/ p < 0.05 2/ p < 0.05	En faveur du CBD
Van de Donk, 2019, Netherlands	Agés ≥ 18 ans, avec une fibromyalgie et score de douleur ≥ 5 pendant la majeure partie de la journée	25	Extrait de cannabis (THC/CBD) (a) 22%/<1% (b) 6.3%/8% (c) <1%/6,3% VS placebo	4 administrations	Changement entre le début et la fin du traitement du score au: 1/ Test douleur à la pression, à l'aide d'un algomètre 2/ Test de douleur électrique (seuil + tolérance), à l'aide d'un stimulateur informatique 3/ A la douleur spontanée (VAS)	Différence moyenne entre les traitements: 1/ (a) p= 0.006 (b) p<0.001 (c)p= 0.095 2/ Seuil: (a)p= 0.383 (b)p= 0.825 (c)p= 0.954 Tolérance (a)p=0.806 (b)p=0.581 (c)p=0.900 3/ (a)p=0.678 (b)p=0.293 (c)p=0.351	Résultats contradictoires sur les critères coprimaires

Abrams, NCT01771731, 2020, US	Agés ≥ 18 ans, avec une drépanocytose et douleurs liées nécessitant la prise de traitement analgésique opioïde	27	Extrait de Cannabis (THC:CBD) VS placebo	40 jours	Changement entre le début et la fin du traitement du score de la douleur chronique avec une échelle visuelle analogue	Différence moyenne entre les traitements: J1 p=0.51 J2 p=0.12 J3 p=0.7 J4 p=0.19 J5 p=0.32	n.s.
Colwill, NCT03604341, 2020, US	Agés ≥ 21 ans, avec une grossesse confirmée à 70 jours de gestation ou moins ou grossesse de localisation inconnue à 35 jours de gestation ou plus	70	Dronabinol (THC) VS placebo	1 administration	Score maximal de douleur sur l'échelle d'évaluation numérique en 11 points au cours des 24 heures suivant l'administration du misoprostol.	Différence moyenne entre les traitements: p=0.82	n.s.
Almog, 2020, Israel	Agés ≥ 18 ans, avec une douleur chronique d'intensité ≥ 6 sur une échelle de 10	27	Extrait de Cannabis (Bedrocan: 22% THC, < 0.1% cannabidiol (CBD), < 0.2% cannabinoïl (CBN)) (a) 0,5 mg THC (b) 1 mg THC VS placebo	3 administrations	Changement entre le début et la fin du traitement du score d'intensité de la douleur (VAS)	Différence moyenne entre les traitements: (a) p>0.05 (b) p=0.0015	(a) n.s. (b) En faveur de l'extrait de cannabis, pour 1mg de THC
Chaves, 2020, Brazil	Agés ≥ 18 ans, femme avec une fibromyalgie avec symptômes modérés à sévères malgré les thérapies	18	Extrait de Cannabis (48/1 THC/CBD) VS placebo	8 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement du score au Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	Différence moyenne entre les traitements p < 0.005	En faveur de l'extrait de Cannabis

Bebee, 2021, Australia	Agés ≥ 18 ans, avec une lombalgie aiguë non traumatique	100	CBD VS placebo	1 administration	Score numérique verbal de la douleur (de 0 à 10) deux heures après le traitement	Différence moyenne entre les traitements -0.3 points (95% CI -1.3; 0.6) p>0.05	n.s.
Vela, NCT03693833, 2022, Denmark	Agés ≥ 18 ans, avec une rthrose des mains et arthrite psoriasique avec une intensité de la douleur au cours des dernières 24 heures mesurée par VAS ≥30/100 mm	136	CBD VS placebo	10 semaines	Différence entre les groupes dans le changement de l'intensité de la douleur rapportée par le patient au cours des dernières 24 heures sur le score VAS, après les 12 semaines de traitement	Différence moyenne entre les traitements 0.23 mm (95% CI 29.41;9.90) p=0.96	n.s.
Scheider, NCT03985995, 2022, Switzerland	Agés ≥ 18 ans, adultes sains à qui ont induit une douleur nociceptive aiguë/allodynie/hyperalgésie en utilisant un modèle imitant la douleur aiguë	19	CBD VS placebo	2 administrations	Différence entre les groupes dans la réponse à la douleur mesurée par le score moyen de la douleur entre les minutes 70 et 130 après l'administration orale de CBD ou de placebo.	Différence moyenne entre les traitements p=0.928	n.s.
NCT01319929, 2011-2011, Denmark	Agés de 40 à 75 ans, avec un genou arthrosique	39	Agoniste CB2 VS placebo	11 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement de la moyenne hebdomadaire des scores quotidiens de la douleur sur 24 heures (APS)	Différence entre le début et la fin: Agoniste CB2: -0,90 (± 1,03) Placebo: -1,20 (± 1,50)	pas de comparaisons statistiques
NCT01606189, 2001-2002, UK	Agés ≥ 18 ans, avec un douleur du plexus brachial	48	(a) Nabiximols (THC:CBD) (b) THC VS placebo	6 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement du score moyen de l'examen de la douleur (VAS)	Différence moyenne entre les traitements (a) -0.58 (95%CI: -0.98;-0.18) p=0.005 (b) -0,64 (95%CI: -1,03;-0,24) p=-0,002	(a) En faveur du Nabiximol (b) En faveur du THC

Maux de tête liés à la surconsommation de médicaments	Pini, 2012, Italy	Agés de 35 à 65 ans, avec des maux de tête dus à la surconsommation de médicaments ≥ 5 ans, avec prise quotidienne d'analgésiques	30	Nabilone VS Ibuprofen	20 semaines	Réduction de: 1/ La fréquence des maux de tête, évaluée l'headache index (HI) 2/ La durée, notée dans un journal par le participant 3/ L'intensité de la douleur de la céphalée (VAS) 4/ La consommation quotidienne d'analgésiques (DAI)	Différence moyenne entre les traitements : 1/ n.s. 2/ n.s. 3/ p < 0.05 4/ p < 0.05	Résultats contradictoires sur les critères coprimaires
Néoplasmes								
Douleurs liées au cancer	Portenoy, 2012, North America, Europe, Latin America, and South Africa	Agés ≥ 18 ans, avec un cancer et douleurs non soulagées par un traitement opioïde	360	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	5 semaines	Réduction de 30 % ou plus du score moyen de la douleur NRS	OR (3 doses vs placebo, p=0.59) 1-4 sprays: 1.37 p=0.33 6-10 sprays: 1.19 p=0.61 11-16 sprays: 0.90 p=0.76	n.s.
	Lichtman, NCT01262651, 2018, Belgium, Bulgaria, the Czech Republic, Estonia, Germany, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland, Romania, UK, US	Agés ≥ 18 ans, avec un cancer et douleurs non soulagées par un traitement opioïde	397	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	6 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement, du pourcentage d'amélioration du score moyen de la douleur NRS	Différence moyenne entre les traitements: 3.41% (95%CI: 0.0%; 8.16%), p=0.0854	n.s.

Fallon, NCT01361607, 2017, US, UK, Belgium, Bulgaria, Czech Republic, Estonia, Germany, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland, Romania	Agés ≥ 18 ans, avec un cancer et douleurs non soulagées par un traitement opioïde	399	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	5 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement du pourcentage d'amélioration du score moyen de la douleur NRS	Différence moyenne entre les traitements: - 1.84% (95% CI: -6.19, 1.50), p = 0.274	n.s.
Fallon, NCT01424566, 2017, Australia, Bulgaria, Germany, Hungary, India, Israel, Italy, Lithuania, Poland, Romania, Spain, Taiwan, UK	Agés ≥ 18 ans, avec un cancer et douleurs non soulagées par un traitement opioïde	206	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	2 semaines titration 5 semaines vs placebo	Changement entre le début et la fin du traitement du pourcentage d'amélioration du score moyen de la douleur NRS	Différence moyenne entre les traitements: - 0.02 (95% CI: -0.42, 0.38), p = 0.917	n.s.
NCT00674609, 2002-2004, UK	Agés ≥ 18 ans, avec des douleurs liées au cancer (tout type)	177	(a) Nabiximols (THC:CBD) (b) THC only VS placebo	3 semaines	1/ Changement entre le début et la fin du traitement du score moyen de la douleur NRS 2/ Changement entre le début et la fin du traitement de la consommation de médicaments antalgiques	Différence moyenne entre les traitements: 1/ (a) -0.67 (95%CI: -1.21;-0.14), p= 0.014 (b) -0.32 (95%CI: -0.86;0.22), p= 0.245 2/ (a) -0.04 (95%CI: -0.25;0.16), p= 0.688 (b) 0.01 (95%CI: -0.19;0.22), p= 0.245	(a) Nabiximols: Résultats contradictoires sur les critères coprimaires (b) THC: n.s.

Qualité de vie	Cote, 2015, Canada	Agés de 18 à 80 ans, avec un carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et/ou du larynx	56	Nabilone (THC) VS placebo	7 semaines	Amélioration de 15 points de l'échelle globale de qualité de vie (items 29-30) du questionnaire EORTC QLQ-C30	Différence moyenne entre les traitements: p= 0.4270	n.s.
Nausées et vomissements chimio induits (CINV)	Grimison, 2020, Australia	Agés ≥ 18 ans, avec une tumeur et chimiothérapie IV à risque émétogène modéré ou élevé et CINV réfractaires malgré une prophylaxie antiémétique	81	Extrait de Cannabis (THC:CBD) VS placebo	10 jours	Proportion de participants présentant une réponse complète (défini comme l'absence de vomissements et de recours à des médicaments de secours pendant la phase globale du traitement)	RR = 1.77, (90%CI: 1.12;2.79), p= 0.041	En faveur de l'extrait de Cannabis
	NCT00553059, 2008-2014, US	Agés ≥ 18 ans, avec une tumeur et une chimiothérapie IV à risque émétogène modéré	62	Dronabinol (THC) VS placebo	5 jours	Nombre de participants bénéficiant d'une protection totale (pas de vomissements, pas de traitement de secours et pas de nausées) au cours des périodes aiguës, différées et globales	Globale: p=0.08 drona: n=11(35.5%) placebo: n=5 (16.1 %) Retardée: p=0.08 drona: n=11 (35.5 %) placebo: n=5 (16.1%) Aigue: p= 0.039 drona: n=22 (71%) placebo: n=14 (45.2%)	Résultats contradictoires sur les critères coprimaires En faveur du Dronabinol en période aiguë
Survie	Twelves, NCT01812616, 2021, Germany, UK	Agés ≥ 18 ans, avec un diagnostic de glioblastome confirmé histopathologiquement	21	Nabiximols (THC:CBD) VS placebo	12 mois	Primaire: incidence et sévérité des effets indésirables Secondaires: 1/ Survie sans progression des patients à 6 mois (PFS6) 2/ Survie globale à 1 an	Primaire: L'incidence de l'ensemble des effets indésirables similaires entre les deux groupes. Plus d'effets indésirables graves pour le groupe nabiximols (n= 4/12) que placebo (n=2/9) Secondaires: Différence moyenne entre les traitements: 1/ 33.3% nabiximol et 33.3% placebo p>0.05 2/ 83% nabiximol et 44% placebo p = 0.042	Résultats contradictoires sur les critères 1/ n.s 2/ En faveur du Nabiximol

Anorexie								
Anorexie	Andries, NCT00760695, 2013, Denmark	Agés ≥ 18 ans, souffrant d'anorexie ≥ 5 ans et ayant suivi une thérapie psychiatrique et somatique en tant que patient interne ou externe dans le centre	24	Dronabinol (THC) VS placebo	12 semaines	Changement entre le début et la fin du traitement du poids corporel	Différence moyenne entre les traitements p = 0.03	En faveur du Dronabinol
	Andries*, NCT00760696, 2014, Denmark					Changement entre le début et la fin du traitement 1/ L'intensité moyenne de l'activité physique (nombre/minutes) 2/ Durée de l'activité physique (heures/jours) 3/ Leptine plasmatique 4/ Sécrétion de cortisol (cortisol libre urinaire UFC) 5/ Mesures psychologiques : inventaire d'auto-évaluation des troubles alimentaires 2 (EDI-2)	Différence moyenne entre les traitements 1/ p=0,02 2/ p>0.05 3/ n.s. 4/ n.s. 5/ p>0.05	Résultats contradictoires sur les critères coprimaires
	Andries*, NCT00760697, 2015, Denmark					Changement entre le début et la fin du traitement : 1/ IGF-I total et protéine de liaison de l'IGF (IGFBP)-3 2/ Sécrétion de cortisol (cortisol libre urinaire UFC) 3/ Leptine plasmatique 4/ Adiponectine plasmatique	n.s.	n.s.
	Turcott, NCT02802540, 2018, Mexico	Agés de 18 à 75 ans, avec un cancer avancé non à petites cellules et diagnostic d'anorexie	47	Nabilone (THC) VS placebo	8 semaines	Changement entre le début et la fin: 1/ Anorexie (section AC/S du FAACTtool) 2/ Perception de la perte d'appétit par le patient (VAS) 3/ Poids corporel 4/ IMC 5/ Evaluation subjective globale (PG-SGA) de l'alimentation 6/ Prise alimentaire à l'aide du programme SNUT	1/ p = 0.929 2/ p = 0.219 3/ p = 0.724 4/ p = 0.854 5/ pas de résultat 6/ p = 0.123	n.s.

Maladie du système digestif								
Syndrome de l'intestin irritable	Wong, NCT01253408, 2012, US	Agés ≥ 18 ans, avec un syndrome de l'intestin irritable	36	Dronabinol (THC) (a) 2.5mg (b) 5mg VS placebo	2 jours	Centre géométrique du transit colique à 24H (centre géométrique= moyenne pondérée des comptages dans les différentes régions du côlon)	Différence moyenne entre les traitements: (a) vs placebo: p=0.16 (b) vs placebo: p=0.53 (a) vs (b) p=0.23	n.s.
	Van Orten, NCT03003260, 2021, Netherlands	Agés de 18 à 65 ans, avec un syndrome de l'intestin irritable et ≥ 3 moments de douleur/semaine avec un score (VAS) ≥4	40	CBD (CanChew®) VS placebo	7 semaines	Différence dans la réduction du score de la douleur (VAS) après 30 minutes par rapport au placebo	Différence moyenne entre les traitements: 0.1 (95% CI -0.3;0.5), p = 0.61	n.s.
	NCT01786109, 2009-2011, US	Agés de 18 à 75 ans, avec des symptômes du syndrome de l'intestin irritable	75	Dronabinol (THC) (a) 2.5mg (b) 5mg VS placebo	1 administration	Conformité colique à la pression à la moitié du volume maximal 1 heure après l'ingestion du médicament	(a) 17.57 (±0.935) (b) 16.2 (±1.03) placebo: 18.76 (±1.13)	pas de comparaisons statistiques
Maladie de Crohn	Naftali, NCT01040910, 2013, Israel	Agés ≥ 20 ans, avec une maladie de Crohn active et un score 200<CDAI<450	22	Extrait de Cannabis (23/0.5 THC/CBD) VS placebo	8 semaines	Induction de rémission, définie par un score CDAI ≤ 150 à la fin du traitement	Différence moyenne entre les traitements p= 0.43	n.s.
	Naftali, NCT01037322, 2017, Israel	Agés de 18 à 75ans, avec une maladie de Crohn active et un score CDAI > 200	20	CBD VS placebo	8 semaines	Réduction de 70 points du score CDAI	Différence moyenne entre les traitements: p= 0.9	n.s.
	Naftali, NCT01826188, 2021, Israel	Agés de 20 à 80ans, avec une maladie de Crohn légère à modérée	56	Extrait de Cannabis (4/16 THC/CBD) VS placebo	8 semaines	Réduction statistiquement significative du score CDAI	Différence moyenne entre les traitements: p= 0.0380	En faveur de l'extrait de Cannabis
Nausées et vomissements postopératoires (NVPO)	Kleine, NCT00695487, 2015, Switzerland	Agés de 18 à 70ans, ayant une chirurgie gynécologique ouverte ou laparoscopique élective ou une chirurgie mammaire ≥ 60min sous anesthésie générale	40	THC VS placebo	X	Nausées et vomissements postopératoires dans les 24heures après le réveil	Différence moyenne entre les traitements: p= 0.58	n.s.

	Levin, NCT02115529, 2017, Canada	Agés ≥ 18 ans, ayant une chirurgie sous anesthésie générale et dont le risque préopératoire de NVPO > 60 %	340	Nabilone (THC) VS placebo	1 administration	Incidence des nausées et vomissements postopératoires	RR= 0.98 (95%CI: 0.89;1.11), p= 1.00	n.s.
Colite ulcéreuse	Naftali, 2021, Israel	Agés de 20 à 80 ans, ayant une colite ulcéreuse légère à modérée	32	Extrait de Cannabis (23/0.5 THC/CBD) VS placebo	8 semaines	Réduction statistiquement significative du score de Lichtiger	Différence moyenne entre les traitements: p= 0.005	En faveur de l'extrait de Cannabis
	NCT01562314, 2012-2014, UK	Agés ≥ 18 ans, ayant une colite ulcéreuse légère à modérée	60	CBD VS placebo	10 semaines	Nombre de participants ayant un score Mayo de 2 ou moins (sans sous-score >1) à la fin du traitement	OR=0.821 (90%CI: 0.292;2.309), p= 0.7532	n.s.
Steatose hépatique	NCT01284634, 2011-2012, UK	Agés ≥ 18 ans, avec un taux de graisse hépatique ≥5%, mesuré par IRM ou par biopsie	25	CBD (a) 200mg (b) 400mg (c) 800mg VS placebo	10 semaines	Changement des taux plasmatiques des triglycérides entre le début et la fin du traitement	Différence moyenne entre les traitements: (a) -6.89 (90%CI: -16.35;-2.56), p=0.222 (b) -9.35 (90%CI: -19.66;0.95), p=0.133 (c) -6.54 (90%CI: -17.22;4.14), p= 0.302	n.s.
Autres pathologies								
Apnée obstructive du sommeil	Carley, NCT01755091, 2016, US	Agés de 21 à 65 ans, avec une apnée obstructive du sommeil	73	Dronabinol (THC) (a) 2.5 mg (b) 10 mg VS placebo	6 semaines	Changement de l'indice global d'apnée-hypopnée (IAH) entre le début et la fin du traitement	Différence moyenne entre les traitements: (a) p= 0.02 (b) p= 0.003	En faveur du Dronabinol
Diabète	Jadoon, NCT01217112, 2016, UK	Agés ≥ 18 ans, avec un diabète de type 2 et HbA1c ≤ 10 %, HDL-C ≤ 1,3 mmol/L chez les femmes et ≤1,2 mmol/L chez les hommes, et TG plasmatiques ≤10 mmol/L.	62	(a) CBD (b) THCV (c) CBD/THCV (1/1) (d) CBD/THCV (20/1) VS placebo	13 semaines	Changement des concentrations du cholestérol HDL entre le début et la fin du traitement	Différence moyenne entre les traitements: p>0.05	n.s.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	Abdallah, NCT03060993, 2018, Canada	Agés ≥ 40 ans, avec une BPCO de stade 3 ou 4	18	Extrait de Cannabis (18/1 THC/CBD) VS placebo	4 administration	Changement entre le début et la fin du traitement: 1/ Intensité de l'essoufflement à l'effort (exercice physique standardisé) 2/ Temps d'endurance	1/ p>0.05 Cannabis: 2.7±1.2 Placebo: 2.6±1.3 2/ p>0.05 Cannabis : 3.8±1.9 min Placebo: 4.2±1.9 min	n.s.
Dermatite atopique	Gao, 2021,	Agés ≥ 18 ans, avec une dermatite atopique	57	(a) CBD (topique) (b) CBD + aspartate (topique) VS placebo	2 semaines	Changement du score de l'évaluation globale statique de l'investigateur entre le début et la fin du traitement	Différence moyenne entre les traitements (a) p= 0.699 (b) p = 0.042	(a) n.s. (b) En faveur du CBD + aspartate
Infection Covid-19	Crippa, NCT04467918, 2021, Brazil	Agés ≥ 18 ans, avec un diagnostic d'infection à la covid-19	105	CBD VS placebo	2 semaines	Proportion de patients présentant une détérioration clinique (classée comme légère, modérée ou sévère)	Différence moyenne entre les traitements p= 0.988	n.s.

* post hoc analyse

** substudy

Serment de Galien

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date

Signature de l'étudiant et du Président du jury

BENEFIT-RISK BALANCE OF CANNABIS AND CANNABINOIDS: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE SCIENTIFIC LITERATURE

Introduction: Popularity and use of cannabis and cannabinoids for both recreational and therapeutic purposes has been growing in recent years. Nevertheless, the evidence of its potential clinical benefits remains controversial raising concerns about its impact on public health. During this work, we were interested in the clinical research on these potential therapeutic effects with the objective to characterize, through the analysis of randomized controlled trials, the benefit/risk balance of cannabis and cannabinoids used for therapeutic purposes.

Method: Review of the international scientific literature (following PRISMA recommendations). Eligible studies are randomized controlled trials (RCTs) and must have provided results between January 1, 2012 and January 1, 2022, in the form of a registration on ClinicalTrials.gov or a publication in the scientific literature (identified from MEDLINE®). All patient profiles and indications are included. Two reviewers performed an independent standardized selection process

Results: 121 publications/records were included, representing 113 randomized clinical trials (9,823 participants) but also 3 subgroup analyses and 5 post hoc analyses. The most represented condition was multiple sclerosis with 2,642 participants with related disorders: spasticity (9 RCTs, 1,768 participants), neuropathic pain (5 RCTs, 739 participants) or incontinence (1 RCT, 135 participants). The second is addiction with 849 participants suffering from dependence to one or more substances: cannabis (11 RCTs, 560 participants), opioids (3 RCTs, 130 participants), cocaine (1 RCT, 78 participants), cocaine and crack (1 RCT, 31 participants) and heroin (1 RCT, 50 participants). THC:CBD was the most studied cannabinoid in the trials, followed by THC and then CBD. A statistically significant difference was found between the cannabinoids studied and the comparator in 33 out of 121 RCTs and/or subgroup analyses and/or post-hoc analyses included, with a majority (in proportion) in the indication of refractory epilepsy (cannabidiol, 7 studies with significant results from a total of 7 included) and spasticity related to multiple sclerosis (nabiximols or cannabis extract, 5/11).

Conclusion: The results of our review are mitigated. Cannabis and therapeutic cannabinoids did not demonstrate clear superiority in all the indications studied. Nevertheless, they could represent a therapeutic perspective for patients suffering from diseases such as refractory epilepsy and spasticity related to multiple sclerosis, who are also in a situation of therapeutic failure with conventional therapies.

KEYWORDS : cannabis, cannabinoids, therapeutic, RCT, systematic review, benefit risk ratio

Thesis directed by : Doctor Emilie JOUANJUS

BALANCE BÉNÉFICES-RISQUES DU CANNABIS ET DES DÉRIVÉS CANNABINOÏDES : UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE

Introduction : La popularité et l'usage du cannabis et des cannabinoïdes dans un but récréatif mais aussi thérapeutique sont en pleine croissance ces dernières années. Néanmoins, les preuves de ses bienfaits potentiels en cliniques restent controversées suscitant des inquiétudes quant à son impact sur la santé publique. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la recherche clinique de ces effets bénéfiques potentiels avec pour objectif de caractériser, par l'analyse des essais cliniques randomisés comparatifs, la balance bénéfices/risques du cannabis et des cannabinoïdes utilisés dans un intérêt thérapeutique.

Méthode : Revue de la littérature scientifique internationale (suivant les recommandations PRISMA). Les études éligibles sont des essais cliniques randomisés et contrôlés (RCTs) et doivent avoir fourni des résultats entre le 1^{er} janvier 2012 et le 1^{er} janvier 2022, sous la forme d'un enregistrement sur ClinicalTrials.gov ou d'une publication dans la littérature scientifique (identifiée à partir de MEDLINE®). Tous les profils de patients et toutes les indications sont inclus. Deux évaluateurs ont effectué une sélection standardisée indépendante.

Résultats : 121 publications/enregistrements ont été inclus, représentant 113 essais cliniques randomisés (9 823 participants) mais aussi 3 analyses en sous-groupes et 5 analyses post-hoc. La pathologie la plus représentée était la sclérose en plaques avec 2 642 participants souffrant de troubles liés : spasticité (9 RCTs, 1 768 participants), douleur neuropathique (5 RCTs, 739 participants) ou incontinence (1 RCT, 135 participants). La seconde est l'addiction avec 849 participants souffrants de dépendance à une ou plusieurs substances : cannabis (11 RCTs, 560 participants), opioïdes (3 RCTs, 130 participants), cocaïne (1 RCT, 78 participants), cocaïne et crack (1 RCT, 31 participants) et héroïne (1 RCT, 50 participants). Le THC:CBD est le cannabinoïde le plus étudié dans les essais, suivi du THC puis du CBD. Une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre les cannabinoïdes étudiés et le comparateur pour 33 des 121 RCTs et/ou analyses en sous-groupes et/ou analyses post-hoc inclus, avec une majorité (en proportion) dans l'indication des épilepsies réfractaires (cannabidiol, 7 études avec des résultats significatifs sur un total de 7 inclus) et la spasticité liée à la sclérose en plaques (nabiximols ou extrait de cannabis, 5/11).

Conclusion : Les résultats de notre revue sont mitigés. Le cannabis et les cannabinoïdes thérapeutiques n'ont pas démontré de supériorité évidente dans l'ensemble des indications étudiées. Néanmoins, ils pourraient représenter une perspective thérapeutique pour les patients souffrant de maladie telles que les épilepsies réfractaires et la spasticité liée à la sclérose en plaques, qui sont en outre en situation d'échec thérapeutique avec les thérapies conventionnelles.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : cannabis, cannabinoïdes, thérapeutique, RCT, revue systématique, balance bénéfice risque

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier, Toulouse III - Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, Chemin des Maraîchers
31400 Toulouse France

Directeur de thèse : Docteur Émilie JOUANJUS