



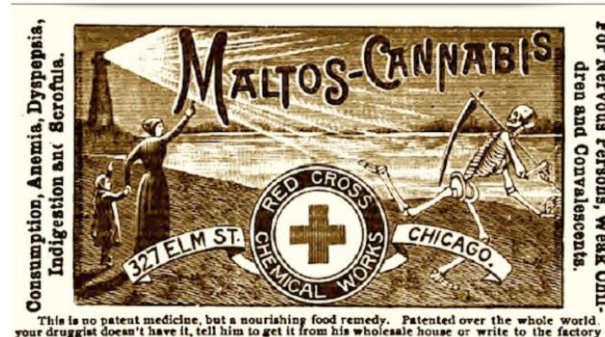
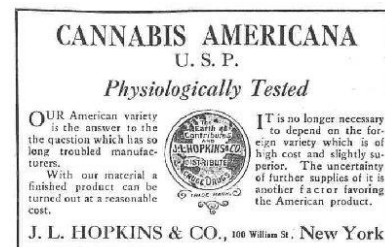
# Les cannabinoïdes en cancérologie

**Philippe Poulain – Tarbes**

*[phpoulain@wanadoo.fr](mailto:phpoulain@wanadoo.fr)*

# Une utilisation chez l'homme depuis des millénaires Mais pas exclusivement pour la douleur...

- Chine -2700 : rhumatisme, malaria...
- Egypte -1300 : hémorroïdes, abcès, inflammation
- Grèce: Ténia, Hyperexcitation, frénésie
- Royaume Uni 1838, douleurs et spasmes
- Suède 1900: boisson cannabis/maltose favorite des régimes sains
- Cannabis Americana (NYork) 1917: toux, sédation, impotence sexuelle, douleurs,
- Jamaïque 1964: Glaucome
- ....



# Cannabis sativa



Cannabis Sativa



Cannabis Indica



- 3000 (5000) ans : usage traditionnel (1000 ans en Europe)
- 1<sup>re</sup> moitié du 20<sup>e</sup> siècle : isolement principes actifs
- 2<sup>e</sup> moitié du 20<sup>e</sup> siècle : récepteurs, ligands endogènes et exogènes
- 1<sup>re</sup> moitié du 21<sup>e</sup> siècle : à chaque patient son petit pot ?

# Cannabis Sativa



~ 400 composés actifs

Cannabinoïdes (~ 70)

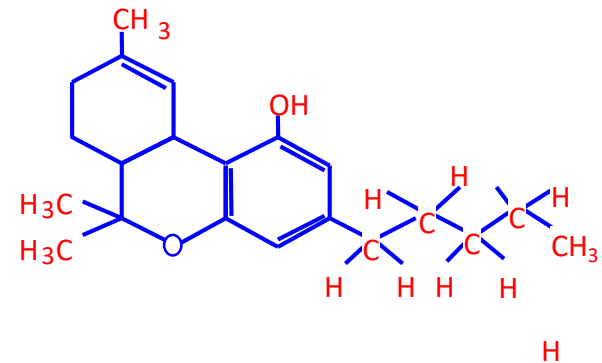
psychotropes :

- $\Delta^9$ -Tétrahydrocannabinol (THC, Dronabinol, 1964) – Marinol<sup>®</sup>

non psychotropes :

- Cannabidiol (CBD)

Non Cannabinoïdes (330)



# Les principes actifs (400 dont ~70 cannabinoïdes)

- Proportion variable selon le plant de chanvre et le mode de culture.

(cigarette des années 1960-70 : 10 mg de THC ;  
2000 : 150 mg )

**La standardisation n'est pas possible.**

- **Nord** (froid) de la planète : variétés riches en **CBD**
- **Sud** ( ↑ chaleur) : ↑ **THC**

- THC et CBD peuvent avoir des effets opposés sur un paramètre donné :

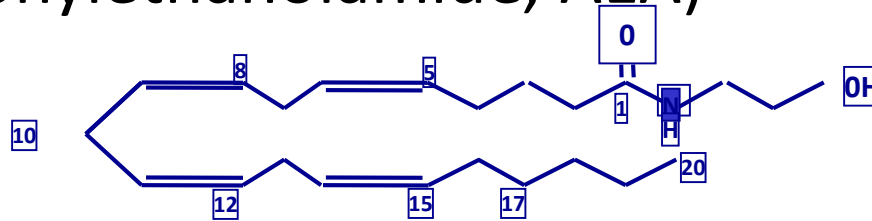
par exemple, le CBD réduit l'anxiété induite par le THC.

# Endocannabinoïdes (1992)

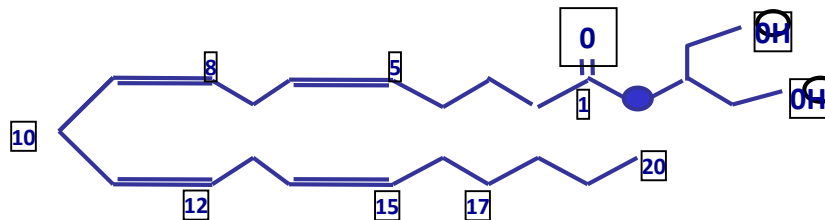
## Dérivés de l'acide arachidonique

1 - **Anandamide** (*Ananda* = félicité, béatitude)

(arachidonyléthanolamide, AEA)



2- **arachidonylglycérol (2-AG)**



Inactivation par dégradation enzymatique et par capture.

CANNABINOIDES EXOGENES :

- PHYTOCANNABINOIDES
- SYNTHETIQUES

CANNABINOIDES ENDOGENES :

- ENDOCANNABINOIDES



RECEPTEURS CB1 ET/OU CB2

RECEPTEURS NON-CB1, NON-CB2

# Ligands des récepteurs des cannabinoïdes

 **AGONISTES**

**ANTAGONISTES**

R-Méthanandamide

**ANANDAMIDE**

CP 55,940

$\Delta^9$ -THC

**2-AG**

HU-210

WIN 55,212-2

AM1241

LY 759,656

HU-308

**CB1**

1000

100

10

1

10

100

1000

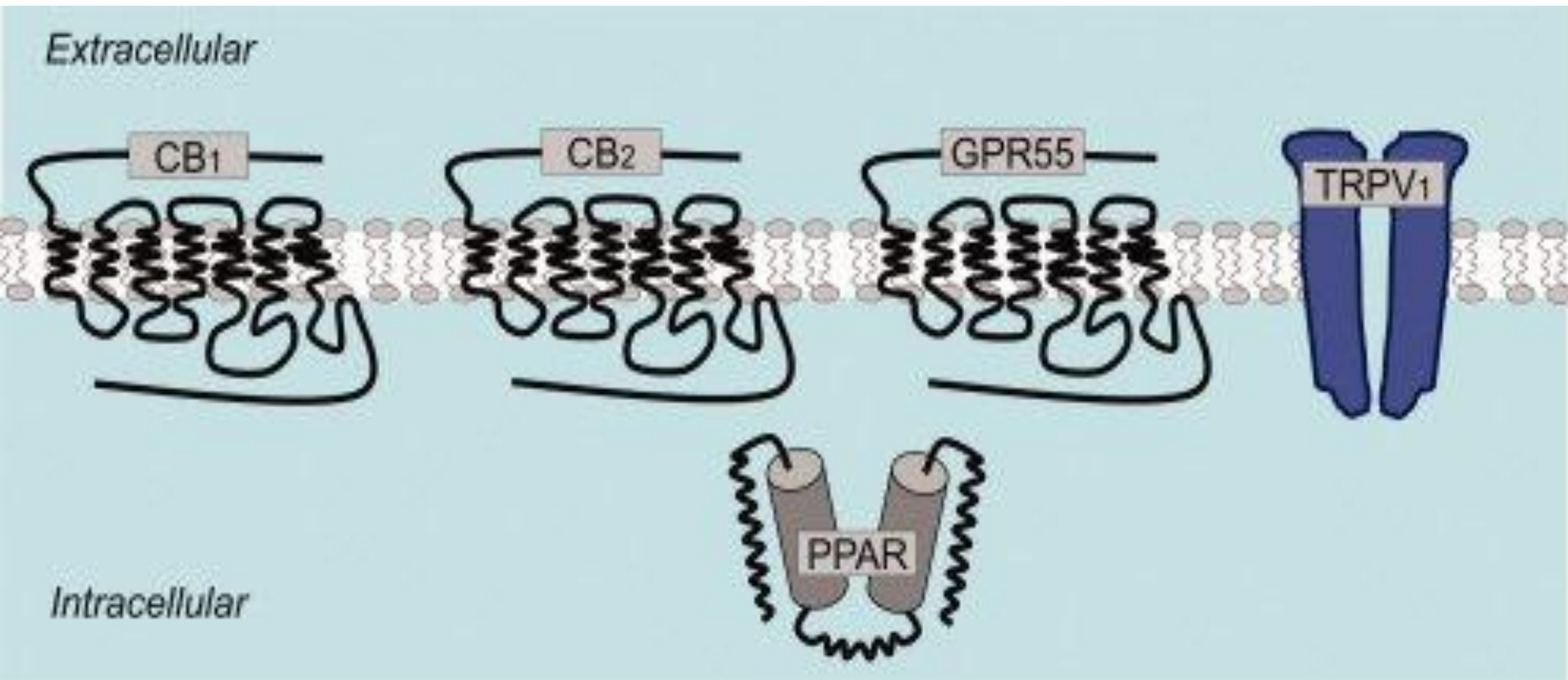
**CB2**

..... SR 141,716A (Rimonabant)  
..... LY 320,135

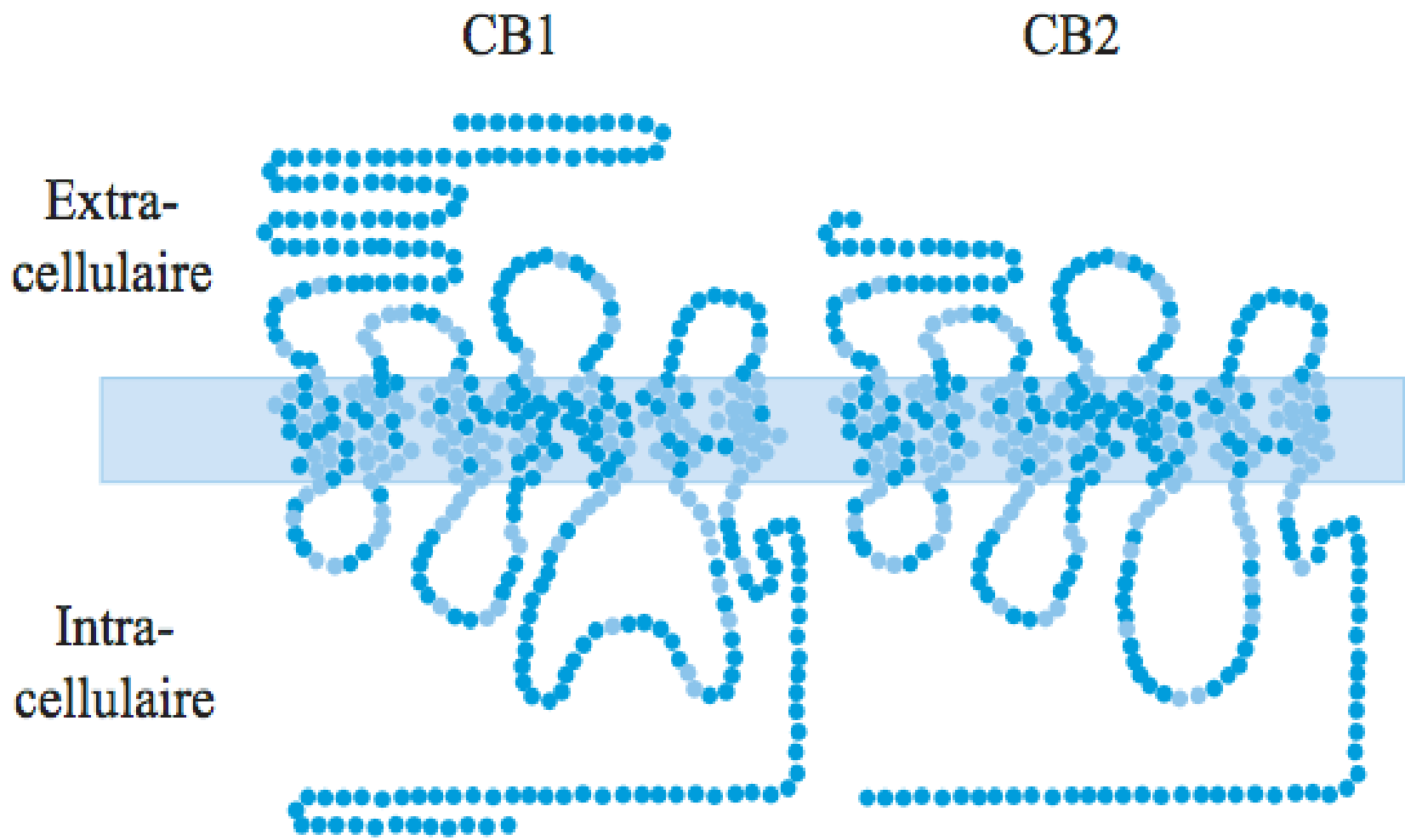
..... SR 144,528



# Récepteurs identifiés pouvant être activés par les cannabinoïdes



*“peroxisome proliferator-activated receptor”*



# récepteurs des cannabinoïdes CB1 et CB2

*MAP kinase : Mitogen-Activated Protein kinase*



adenylyl cyclase (-)



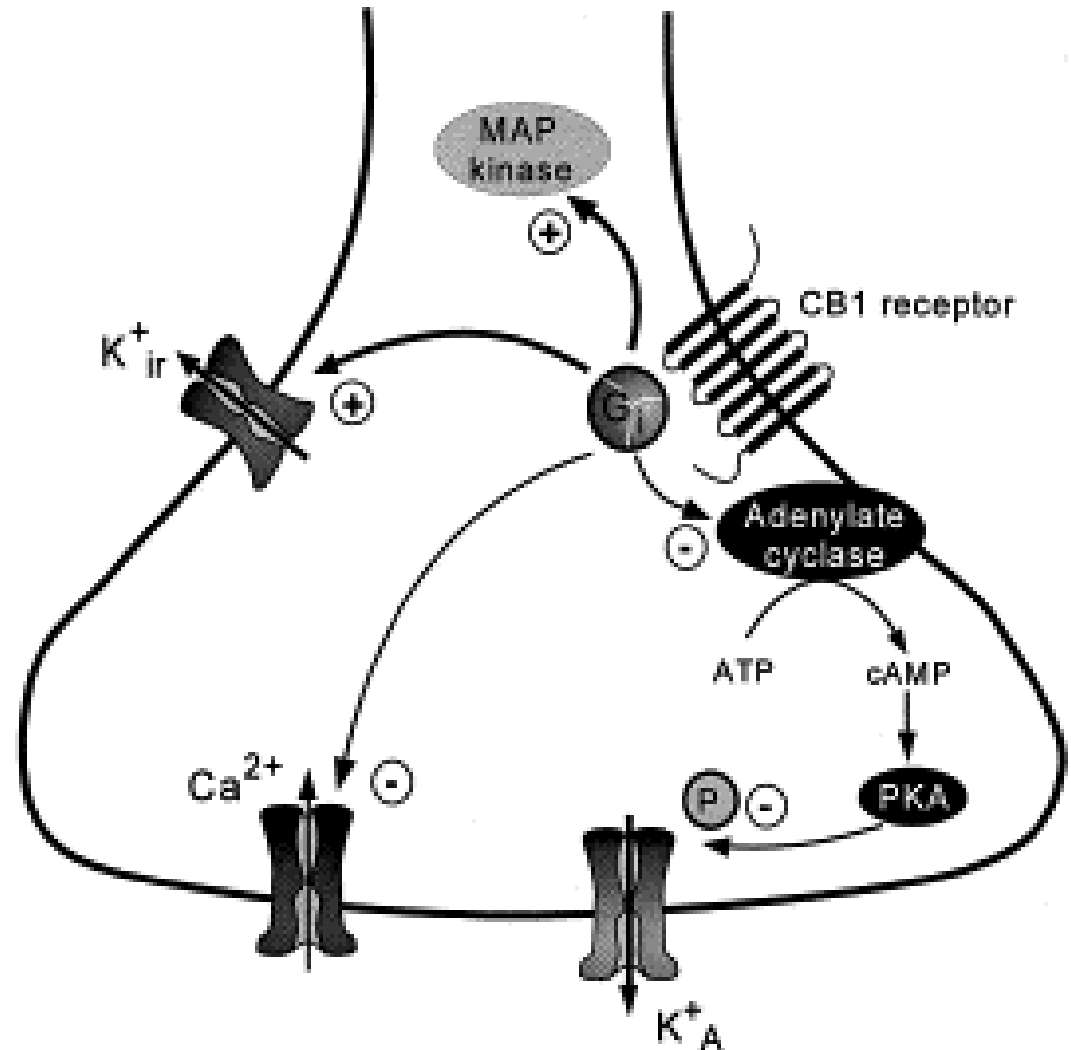
MAP kinase cascade (+)



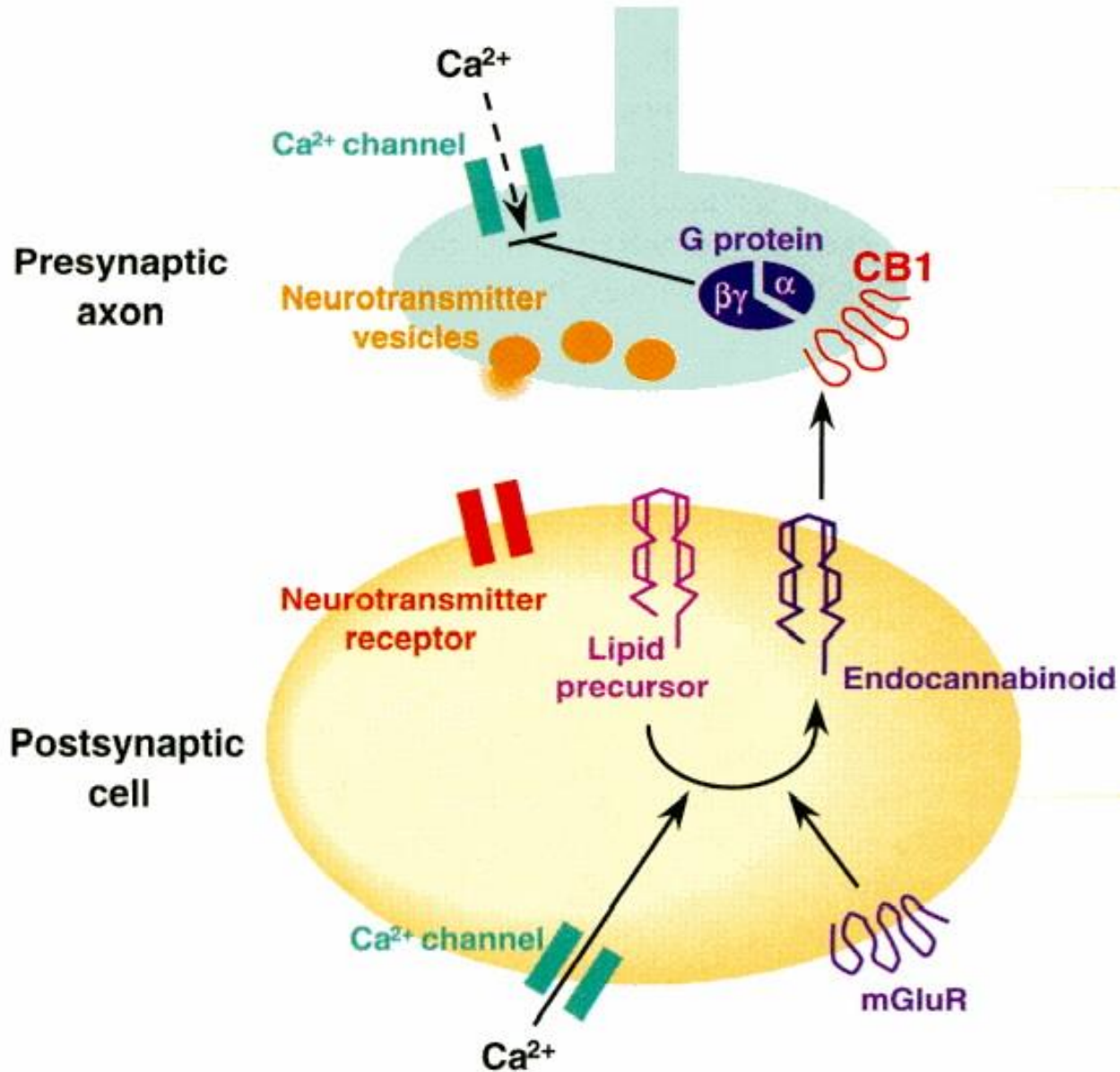
calcium channels (-) (CB1)



potassium channels (+) (CB1)



*D'après Ameri, Progr. Neurobiol., 58: 315-348, 1999*

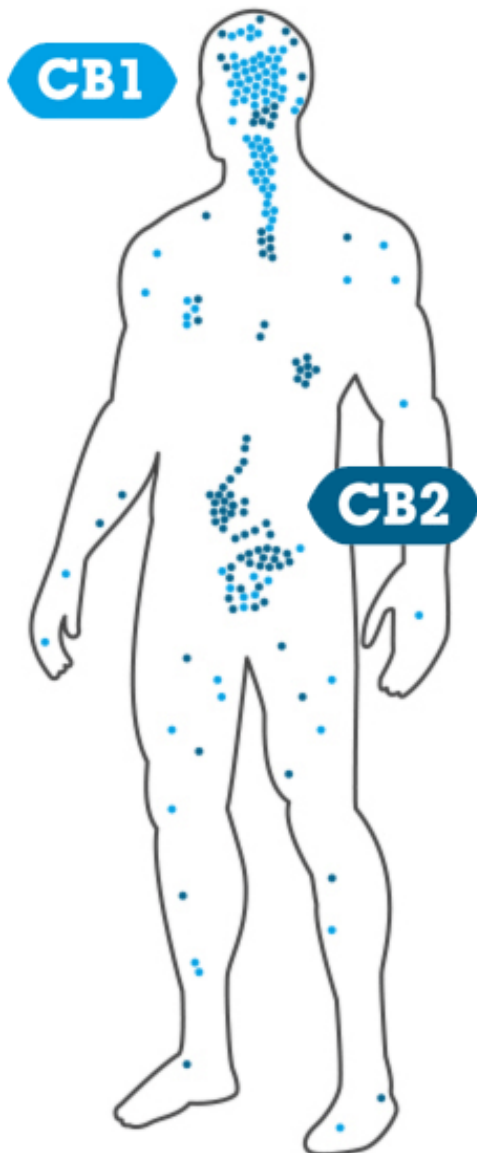


- Dépolarisation post synaptique
- Entrée de  $Ca^{++}$
- Synthèse des endocannabinoïdes à partir de précurseurs lipidiques
- Activation de R mglutamatergiques
- Endocannabinoïdes agissent sur CB1 présynaptiques
- ↓ libération présynaptique de neurotransmetteur

**Les endocannabinoïdes exercent un rétrocontrôle inhibiteur des terminaisons présynaptiques**



Présence & concentration  
des récepteurs **CB1** et **CB2**  
dans le corps humain

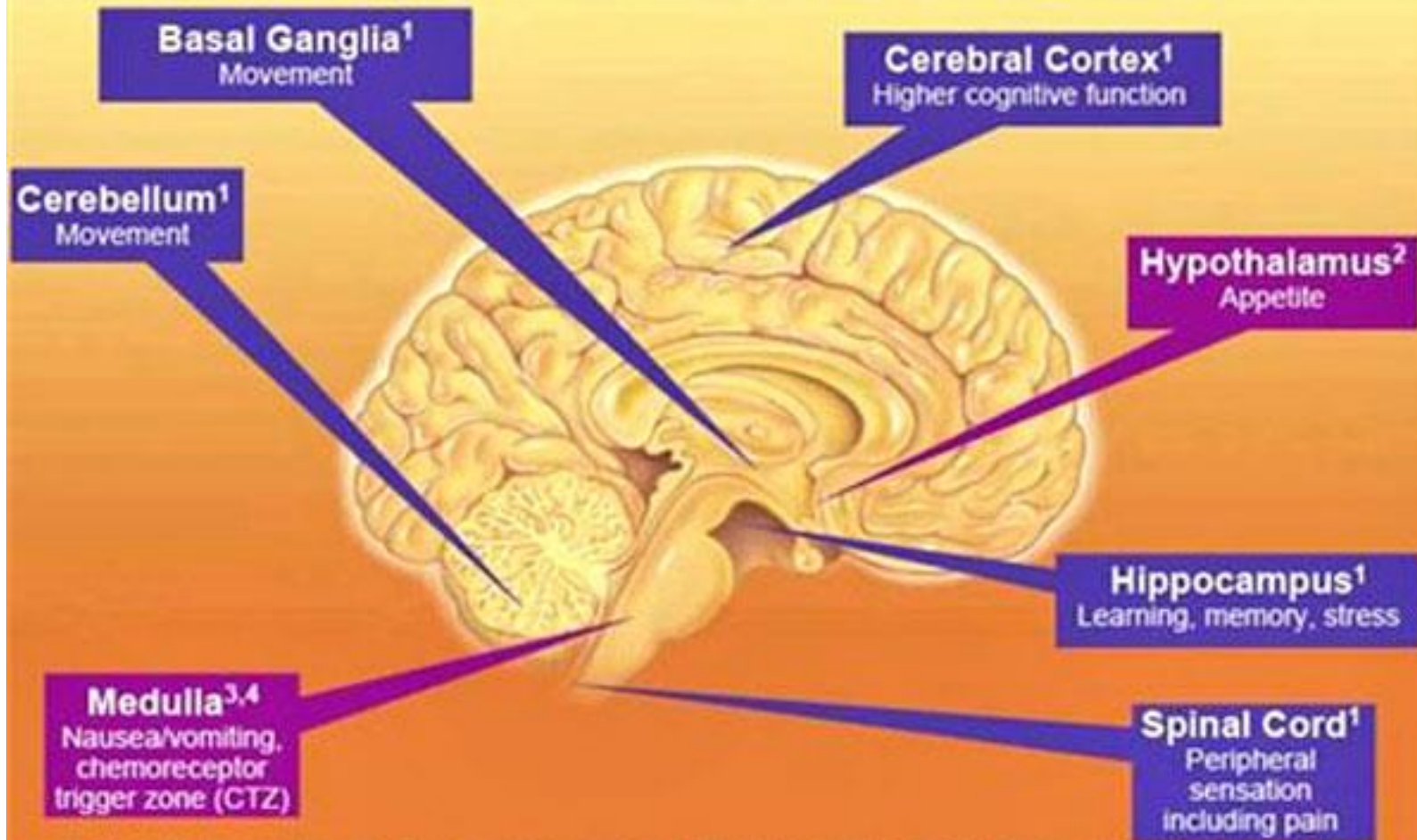


**CB<sub>1</sub>**      Essentiellement neuronaux  
centraux  
périphériques

**CB<sub>2</sub>**      Surtout non neuronaux  
Essentiellement périphériques  
tissus associés aux fonctions  
immunitaires  
Glie  
FAP et névrome

Autres GPR55, TRPV1, PPAR...

# Concentrations of CB<sub>1</sub> receptors



1. Joy JE, et al, eds. *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base*. Washington, DC: National Academy Press, 1999:33-61. 2. Martin BR, et al. *J Support Oncol*. 2004;2(4):305-316. 3. Grotenhemmen F. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2005;4(5):507-530. 4. Navan RM, et al. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2006;11(1):137-151.

# Effets des Cannabinoïdes

## Psychotropes

- Plaisants
- Cognitifs
- Mnésiques
- Anxiogènes
- Hypothermie
- Analgésie
- Hypomotilité
- Catalepsie

## Non Psychotropes

- Antiémétiques
- Cardiovasculaires
- Diminution pression intraoculaire
- Régulation processus  
immunitaires et inflammatoires
- Comportement alimentaire

Indications proposées : nausées, glaucome, spasticité, cachexie, douleurs...

# Améliorer l'action des cannabinoïdes

## 1. Exogènes

- Privilégier l'action périphériques (ne pas avoir les effets psychotropes) CB2 (CB1)
- Travailler avec les non psychotropes (Cannabidiol, CBD)
- Autres récepteurs (PPGR5)

## 2. Endogènes

- Inhiber leur dégradation et/ou
- Inhiber leur capture



# Quelques données précliniques

Les agonistes des récepteurs des cannabinoïdes ont montré une diminution de l'hyperalgésie dans différents modèles de douleurs chez l'animal :

- Douleur inflammatoire (*Calignano et al., 1998; Moss and Johnson, 1980; Elmes et al., 2005; Clayton et al., 2002; Richardson et al., 1998b; Martin et al., 1999*),
- Douleur neuropathique (*Ibrahim et al., 2003; Bridges et al., 2001; Fox et al., 2001; Herzberg et al., 1997*)
- Douleur du cancer (*Kehl et al., 2003; Hamamoto et al., 2007; Potenziari et al., 2008a; Hald et al., 2008; Khasabova et al., 2011*).

- L'administration de cannabinoïdes dans une patte « tumorale » :  
Diminution de l'hyperalgesie mécanique via des récepteurs cannabinoïdes situés à la périphérie  
*(Khasabova et al., 2011; Potenziari et al., 2008b)*
- L'administration intraplantaire du WIN 55, 212-2 (agoniste non-sélectif des récepteurs cannabinoïdes) dans un modèle de douleur osseuse :  
Réduction de l'activité spontanée et évoquée des fibres C innervant la tumeur lors de sa croissance via CB1 et CB2  
*(Cain et al., 2001; Wacnik et al., 2001)*
- Dans un modèle de neuropathie au cisplatine, l'inhibition de la dégradation de l'anandamine et du 2-AG :  
- diminution de l'allodynie (froid et mécanique) de façon comparable à la morphine  
*( Pharmacol Res. 2013 January ; 67(1): 94–109)*

# Endocannabinoïdes : peur, anxiété, stress

*Lutz et al., Nat Rev Neurosci. 2015 December ; 16(12): 705–718*

## Amygdale

Stress aigu augmente la dégradation (FAAH) de l'anandamide  
Augmentation de la libération glutamaergique :

- $\pm$  Comportement anxieux

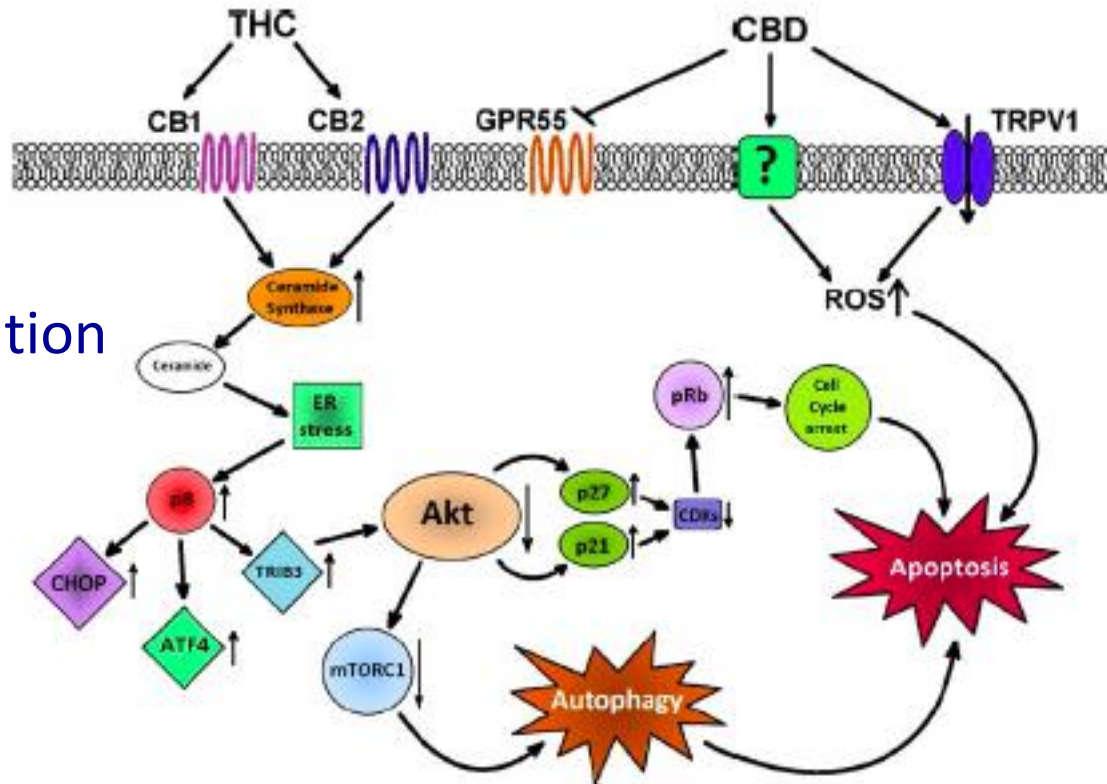
Stress chronique : Cascade enzymatique complexe

Baisse du 2-DAG

Augmentation de la libération glutamaergique

- troubles cognitifs
- anxiété

# cannabinoïdes et cancer



Diminution  
de la multiplication  
cellulaire

Les études cliniques sont quasi inexistantes

## Actions du système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde est un système modulateur, son action sur la douleur sera une résultante de la combinaison de ces différents effets:

- Réduction du stress et de l'anxiété
- Amélioration de l'appétit (diminution des nausées)
- Rééquilibration du sommeil
- Modulateur de la douleur et de l'inflammation
- Diminution de la spasticité
- Anxiolyse et sensation de mieux-être



## Animal studies

- Improved acute & chronic pain <sup>1</sup>
- Improved inflammation
- Less arthritis joint destruction

1. Malfais, A. M. et al. *Proc Nat Ac Sc.*; 2000



# Autres effets

## 1. Effets épargneur d'opioïdes (animal et homme)

*Nielsen & al. Neuropsychopharma 2017*

## 2. Amélioration de la qualité de vie (résultats controversés).

*Goldenberg & al. Drug et Alcohol Dep. 2017*

## 3. Effet antitumoral (controversé)

*Sledzinski & al. Cancer Medicine 2018; 7(3):765–775*

## 4. Effet immunomodulateur (Cell T)

*Börner & al. 2007 J. Biol. Chem. 284:35450–35460*



Mais chez l'homme, est-ce essentiellement efficace sur la douleur ?

## US survey..National Pain Foundation, 1300 people with Fibromyalgia.....

	Pregabalin	Milnacipran	Duloxetine	Marijuana
Very effective %	10	10	8	62
Not helpful %	61	68	60	5

# Utilisés et étudiés sur des milliers de patients douloureux: Les résultats restent très controversés

- **Withing**, *Jama* 2015 plus de 6400 pts, 80 papiers analysés: mieux que placebo
- **Nugents**, *Annals Intern Med*, 2017, efficacité médiocre, action positive sur la douleur neuropathique uniquement
- **Fitcharles**, *Schmerz* 2016, 159 pts avec des douleurs rhumatismales, résultats inconsistants
- **Petze**, *Schmerz*, 2016, douleur neuropathique: 1619 pts 15 Essais randomisés contrôlés: légère supériorité sur le placebo
- **Wallit**, *Cochrane* 2016, fibromyalgie, 71 pts pas d'évidence de la nabilone.

# Cannabinoïdes et soins palliatifs

- Mücke & al, Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle 2018; 9: 220–234  
Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine

## Meta-analyse de 1561 adults avec un cancer en phase avancée:

- 537 patients ont été évalué pour la douleur, essentiellement mixte
- 118 Patients du groupe cannabinoïdes (30.5%) sur 387 et seulement 34/150 (22.7%) du groupe placebo ont décrit un réduction de au moins 30% de la douleur

### – **Cependant: La conclusion reste encore très réservée:**

*« According to the Cochrane criteria, none of the included studies was at the highest level of evidence (>400 patients, >8 weeks duration, and >50% pain reduction). Such studies are difficult to achieve in palliative medicine and research. Relevant reasons for recruitment difficulties and high dropout rates have been described elsewhere. »*

***Following the GRADE methodology, no recommendations can be made for the use of cannabinoids in palliative care treatment for cancer, AIDS or dementia.***

# Utilisation en Europe et en France de l'association THC-CBD

- Une pulvérisation de l'association commercialisée donne 2,7 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et 2,5 mg de cannabidiol (CBD).
- Il est indiqué et commercialisé en Europe pour le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) 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.
- Inscrit sur la liste des Stupéfiants : prescription limitée à 28 jours (prescription sur ordonnance sécurisée).
- Prescription initiale hospitalière semestrielle réservée aux neurologues et aux médecins de médecine physique et de réadaptation.
- Renouvellement non restreint.
- Le produit n'est pas disponible en pharmacie (hospitalière ou non) en France
- Depuis 2001, toutes les ATU demandées ont été refusées en France.

# Utilisation en Europe

- Le dronabinol, est autorisé en Autriche, Danemark pour les nausées et vomissements en oncologie et soins palliatifs.
- Le traitement n'est pas pris en charge par l'assurance maladie
- En Allemagne il est disponible pour toutes douleurs confondues, mais ce n'est pas approuvé par les autorités; une ordonnance spéciale doit être remplie pour obtenir un remboursement.
- Il n'est plus disponible en France (ATU)

# Utilisation en Europe

- La Nabilone est approuvée pour l'utilisation en chimiothérapie pour les nausées et les vomissements réfractaires aux traitements conventionnels en
  - Autriche
  - Allemagne
  - Serbie
- Le remboursement est effectué par les assurances maladie.

# Utilisation du Cannabis à but medical chez l'homme

- En vrai.... Une augmentation croissante:
  - 11 à 15% des pts des “pain clinics” aux US (2009, Manchitti)
  - 420 000 Canadiens (2011 étude fédérale)
  - Environ 30 000 en Angleterre ( 2005, Swift)
  - Aucune idée en France (interdit, sauf SEP)
- Utiliser la marijuana pour traiter la douleur est un processus individuel qui demande de trouver une variété adaptée au patient et à son problème médical...
- Notion d'herboristerie spécialisée, si l'indication des préparations pharmaceutiques « prête à l'emploi » n'est pas retenue en France



## Original Reports

### Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS)

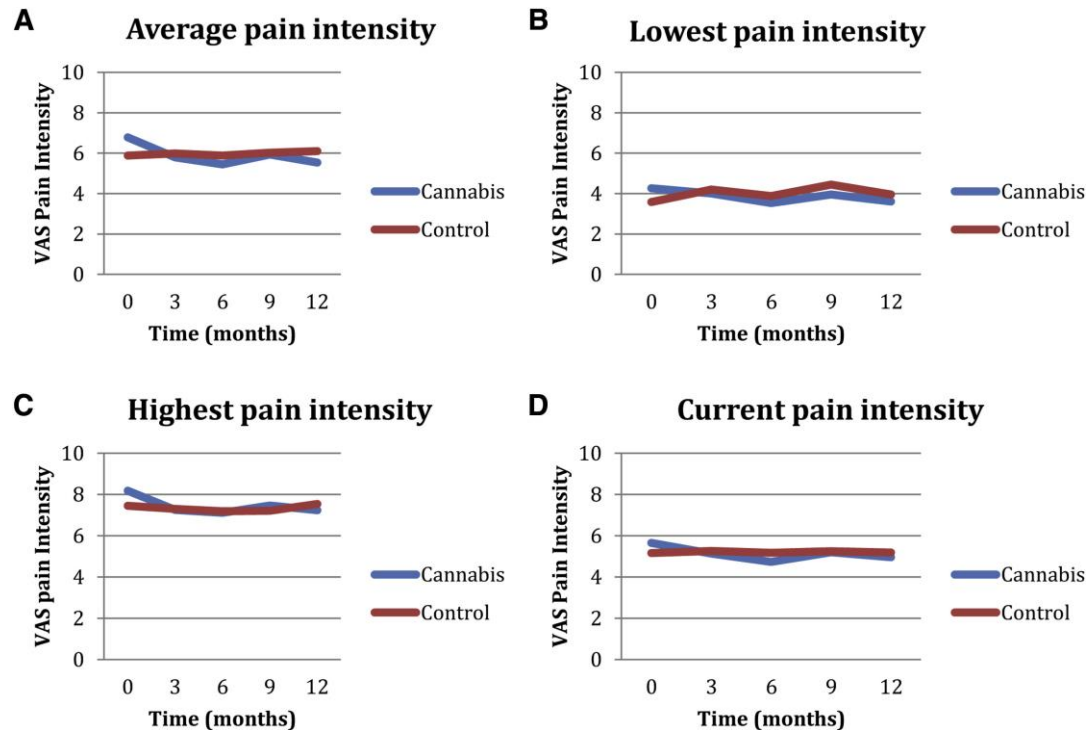
Mark A. Ware,<sup>\*,†</sup> Tongtong Wang,<sup>‡</sup> Stan Shapiro,<sup>‡,§</sup> and Jean-Paul Collet<sup>¶</sup> for the COMPASS STUDY TEAM<sup>1</sup>

- Etude de cohorte prospective contrôlée avec 1an de suivi dans 7 centres Canadiens Canada (Janv 2004 - Avril 2008)
- 431 pts (215 cannabis, 216 contrôles)
- Le cannabis provenait de « Prairie Plant Systems Inc » et contenait  $12.5 \pm 1.5\%$  de tetrahydrocannabinol (THC)
- Dose quotidienne moyenne inhalée : 2.5 g/j



<b>Type of pain †</b>			.40
Nociceptive	35 (16.3%)	39 (18.1%)	
Neuropathic	83 (38.6%)	70 (32.4%)	
Both	97 (45.1%)	107 (49.5%)	
Average pain intensity*	6.6 (0–10)	6.1 (0–10)	.002
Duration of pain (years)‡	8.0 (0–54)	7.0 (0–82)	.42
<b>Medications</b>			
Opioids†	118 (54.9%)	143 (66.2%)	.02
Antidepressants†	101 (47.0%)	128 (59.3%)	.01
Anticonvulsants†	94 (43.7%)	118 (54.6%)	.02

# Discrète diminution de l'intensité de la douleur



Compared with baseline, a significant reduction in average pain intensity over 1 year was observed in the cannabis group (change = .92; 95% CI = .62–1.23) but not in the control group (change = .18; 95% CI = -.13 to .49). After adjusting for confounders, a greater reduction in pain was observed among cannabis users than among controls (difference = 1.10, 95% CI = .72–1.56)

## Plus fortes doses chez les habitués :

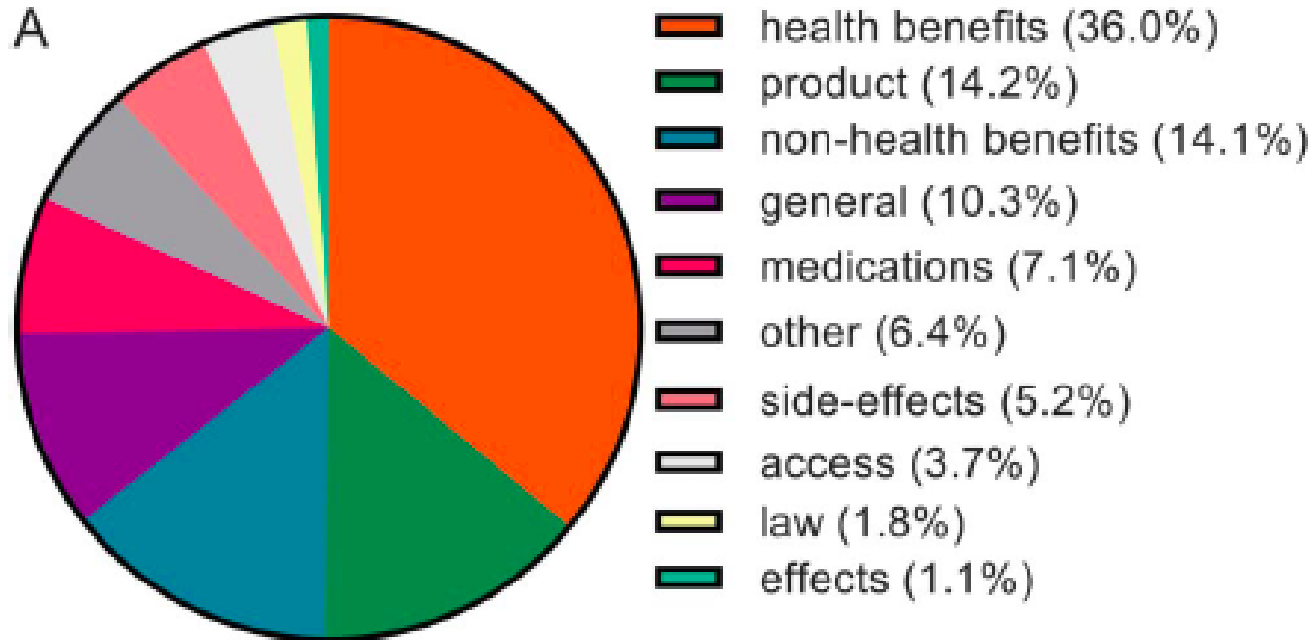
“Current cannabis users” (median 2.8 g/d; range: 0.2-13.4) consumed more cannabis than “ex-cannabis users” (median: 1.8 g/d; range: 0.1-3.7) or “cannabis-naïve” (2.0 g/d; range: 0.1-3.4) over the course of the study ( $p < 0.0001$ ).

*Table S-4. Daily dosage of cannabis during the study*

<b>By category</b>	<b>Number of patients</b>	<b>Percentage</b>
<1 gram/day	29	13.6%
>=1 and <2 grams/day	53	24.8%
>=2 and <3 grams/day	73	34.1%
>=3 grams/day	59	27.6%

## “What is it that you like most about Medical Cannabis ?”

Study participants (N = 984) legal members of Medical Cannabis Dispensaries in the Northeastern United States



B. J. Piperet al. Pain, July 2017

# Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly

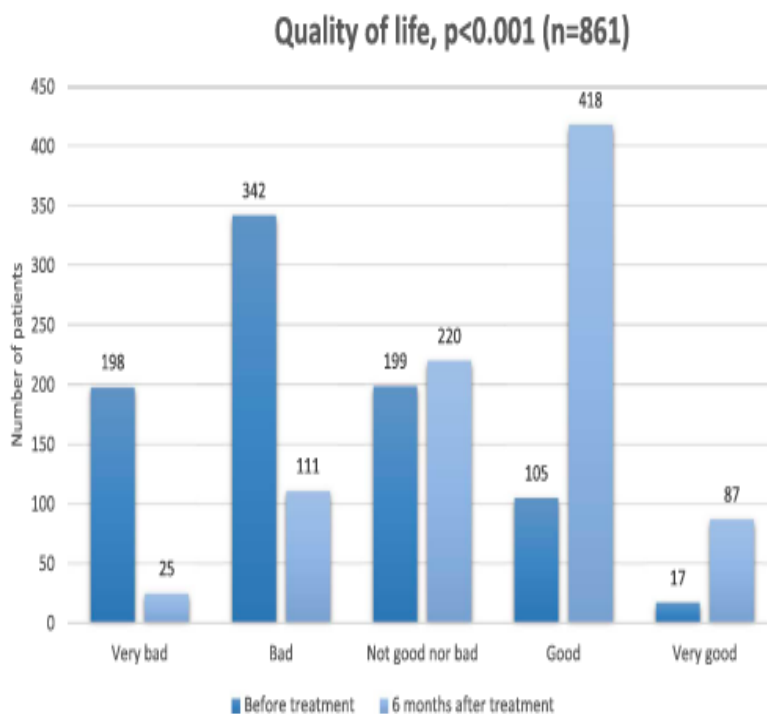


Fig. 3. Quality of life prior and six months after the initiation of cannabis treatment.

*R Abuhasira et al., European Journal of Internal Medicine 49 (2018)*

*The study was supported by 'Tikun Olam Ltd.'*

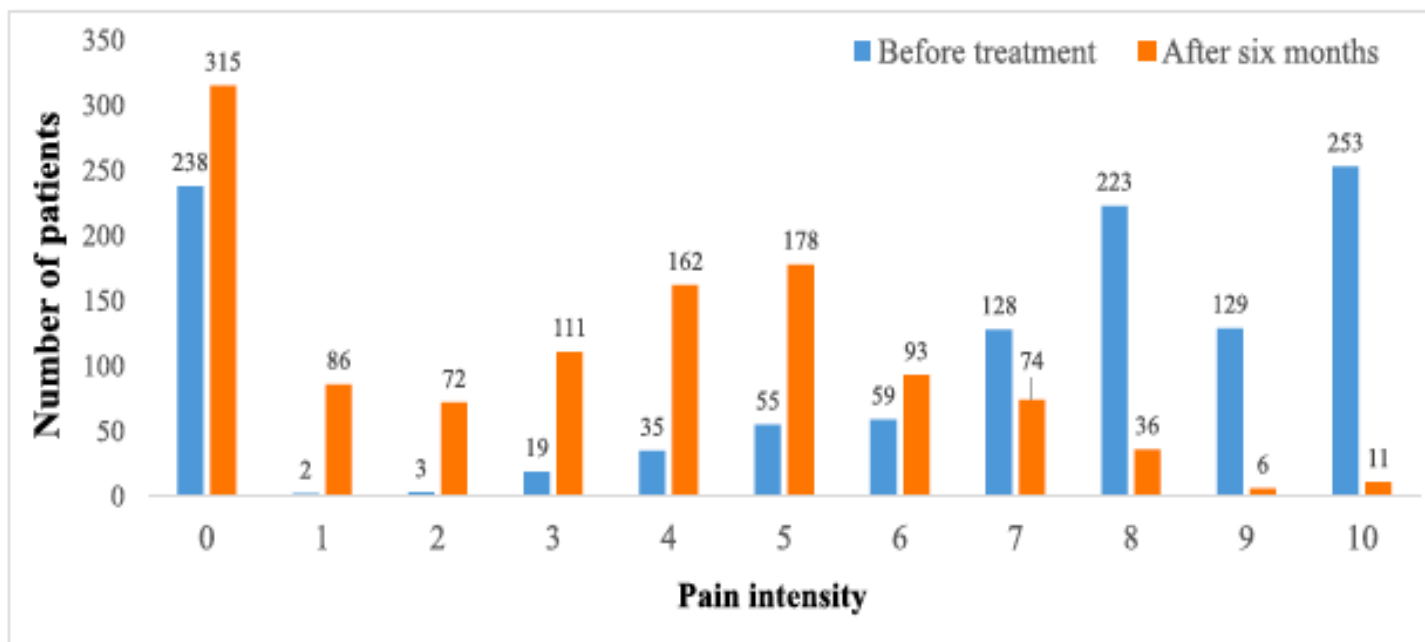


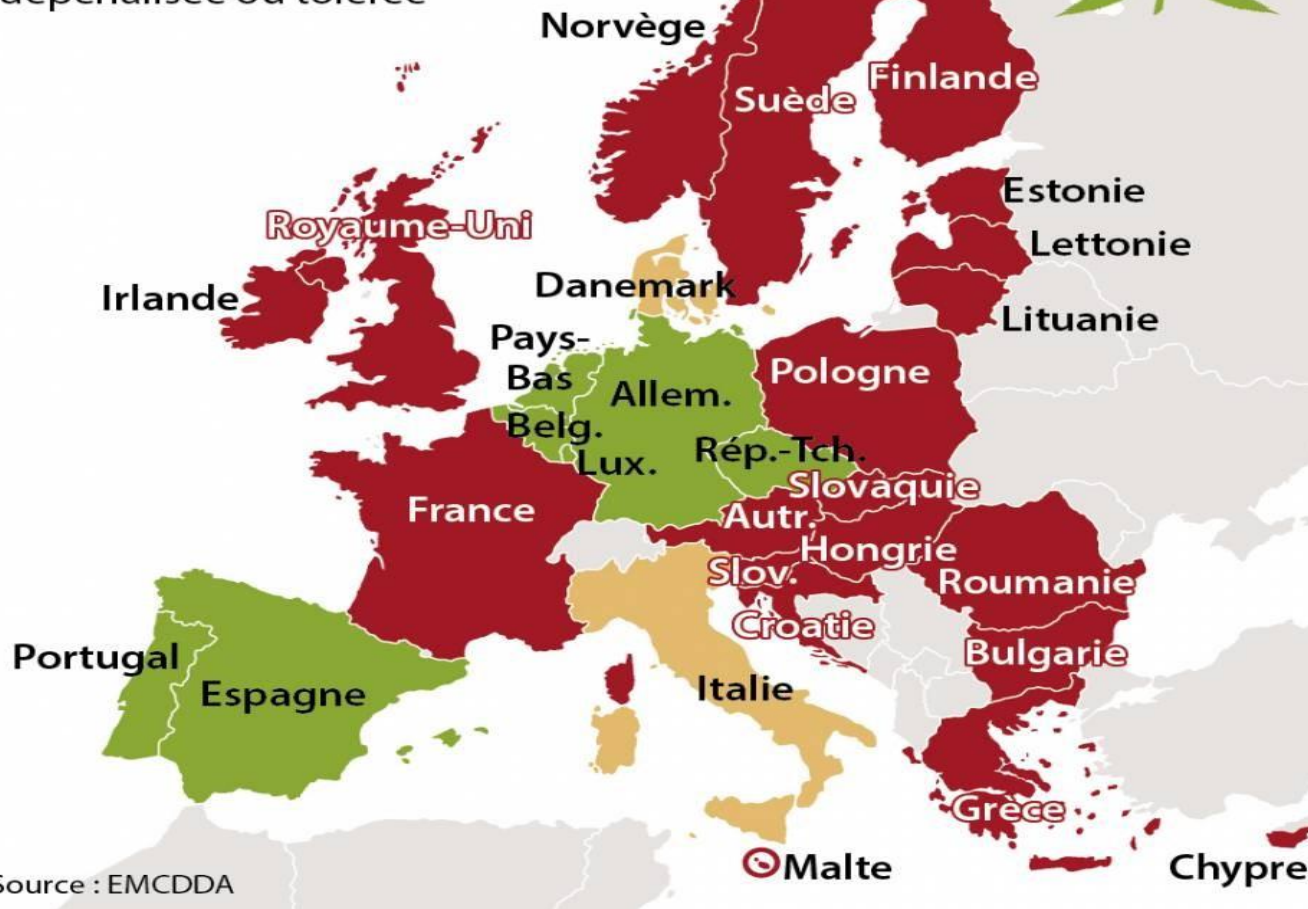
Fig. 2. Assessment of pain intensity. Pain intensity was assessed on 0–10 scale, before and after six months of cannabis therapy.

$p < 0.001$ .

“We found that patients taking medical cannabis report that the treatment was beneficial not only for the level of pain they feel, but also for other detrimental issues”

# Législation sur le cannabis

- Usage et détention pénalisée
- Consommation et détention peu punie
- Consommation et détention dépenalisée ou tolérée



## DROIT DES PAYS SUR LA POSSESSION ET CONSOMMATION DE PETITES QUANTITÉS DE CANNABIS





# La consommation de cannabis en France

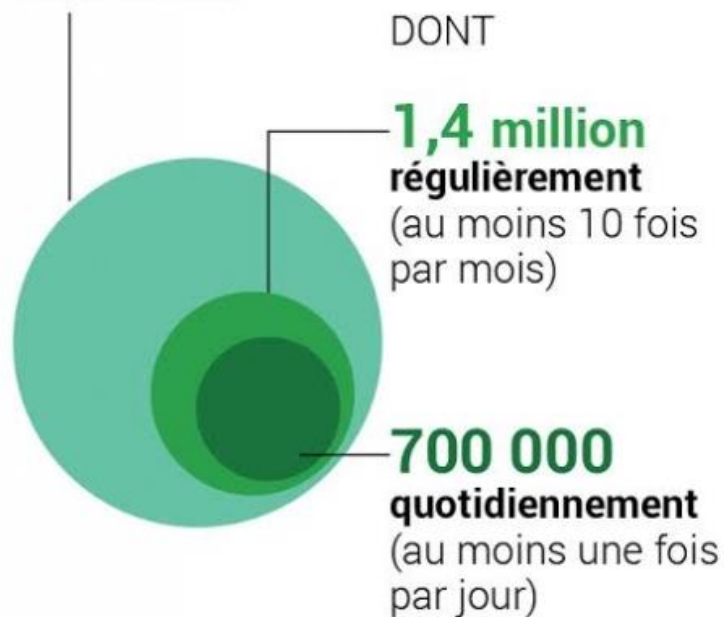
Estimations de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies



## Ensemble des Français (11-75 ans)

**4,6 millions**

de Français en auraient consommé dans l'année



## Chez les adultes (18-64 ans)



## Chez les jeunes de 17 ans



Source : Baromètre OFDT 2015



Résine (pollen compressé)



Wax (extraction froide)



Herbe (sommité fleurie)



Huile



Cristaux (THC 99,9%  
Absence de terpènes)

Toutes ces présentations sont extrait du plant de cannabis

Taux variable de THC/CBD



E-liquide



Pulvérisés sur mélange d'herbes neutres



Poudre



Cannabinoïdes de synthèses

# Complications liées au Cannabis

- - **Sur le plan somatique:**

- Intoxication aiguë:
  - rares risques d'infarctus du myocarde
  - troubles du rythme
  - accidents vasculaires cérébraux
- Les conséquences d'une consommation chronique de cannabis fumé, plus fréquentes, se rapprochent des tableaux cliniques observés avec le tabac (toxicité multipliée par 10)

- - **Sur le plan psychologique,**

- L'intoxication aiguë donne des troubles anxieux, sous la forme d'attaques de paniques (*bad trip*) ou d'un syndrome de dépersonnalisation très angoissant. La psychose cannabique se manifeste par des bouffées délirantes ou des hallucinations visuelles avec agressivité, désorientation temporo-spatiale... Ces symptômes psychiatriques sont parfois inauguraux de pathologies chroniques.
- La consommation régulière de cannabis peut être facteur d'aggravation de toutes les maladies psychiatriques (augmentation du risque suicidaire, de désinsertion sociale, des troubles de l'humeur et anxieux).

# Complications liées au Cannabis

Chez les adolescents, les conséquences sont dramatiques et irréversibles : Une consommation chronique débutée au début de l'adolescence pourrait même entraîner un déclin cognitif irréversible

- Tr. Apprentissage, Tr. Psychiatriques, Tr. Cognitifs
- Fragilités à l'âge adulte
- Tr. Psychotiques, Tr. Anxieux, Tr. Dépressifs

Modifications neuronales et de la glie dans les zones concernées par les comportements addictifs (Cortex PF, Noyau accumbens, amygdale, hippocampe...) contribuent à la vulnérabilité et à la persistance de comportements addictifs

*De Aquino et al., Clin. Ther. (2018)*

*M Melis, et al., Neuropharmacology (2017)*

Depuis que la consommation de cannabis a beaucoup augmenté, les pathologies induites par l'usage quotidien du cannabis ont explosé

Nous ne connaissons pas les conséquences neurobiologiques d'un usage chronique du cannabis au long cours

Nous n'avons pas de modèle chez l'animal

Nous n'avons aucun antagoniste spécifique utilisable chez l'homme

*M Melis, et al., New vistas on cannabis use disorder, Neuropharmacology 124 (2017) 62-72*

Et dans la douleur du Cancer ?

# Etude sur le Cannabis fumé

- **Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer**

Bar-Lev Schleider L., Mechoulam R., Lederman V.

European Journal of Internal Medicine; 2018, 49: 37-43

2970 patients cancéreux ( $59.5 \pm 16.3$  ans), ont été traités par cannabis médical pour douleur (77.7%, intensité forte 8/10) et pour autres symptômes: up to 30 grams a month of cannabis oil or inflorescence »

Après un suivi de 6 mois, un questionnaire est fait:

902 patients (24.9%) sont décédés, 682 (18.8%) ont stoppé le traitement, 339 patients se plaignaient d'effets secondaires (vertiges, xerostomie...)

Taux de réponse 60,6 (1211 pts):

95.9% rapportent une amélioration de leur situation, notamment douleur,

45 patients (3.7%) disent n'avoir eu aucune amélioration et 4 four patients

(0.3%) disent que leur condition générale s'est dégradée

**Conclusions: Cannabis as a palliative treatment for cancer patients seems to be well tolerated, effective and safe option to help patients cope with the malignancy related symptoms.**

# **Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial.**

**Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, J Pain 2012 May;13(5):438-49**

- 360 pts with advanced cancer and opioid-refractory pain received placebo or nabiximols (randomization)
- Low dose (1-4 sprays/day), medium dose (6-10 sprays/day), or high dose (11-16 sprays/day)
- 263 completed; The 30% responder rate primary analysis was not significant for nabiximols versus placebo
- The proportion of patients reporting analgesia was greater for nabiximols than placebo overall ( $P = .035$ ), and specifically in the low-dose ( $P = .008$ ) and medium-dose ( $P = .039$ ) groups.
- Adverse events were dose-related and only the high-dose group compared unfavorably with placebo.
- Conclusion: This study supports the efficacy and safety of nabiximols at the 2 lower-dose levels and provides important dose information for future trials.



## **Impact of co-administration of oxycodone and smoked cannabis on analgesia and abuse liability**

Healthy painful cannabis smokers were administered oxycodone (0, 2.5, and 5 mg, PO) with smoked cannabis (0 – 5.6% tetrahydrocannabinol [THC])

Cold-Pressor Test (CPT).

- Alone, 5.0mg oxycodone increased pain threshold and tolerance to cold
- Active cannabis alone and 2.5mg oxycodone alone failed to elicit analgesia,
- Combined oxycodone and cannabis increased pain threshold and tolerance to cold
  
- The combination of 2.5mg oxycodone and active cannabis produced small, yet significant, increases in oxycodone abuse liability
- Cannabis enhances the analgesic effects of sub-threshold oxycodone, suggesting synergy, without increases in cannabis's abuse liability.
  
- These findings support future research into the therapeutic use of opioid-cannabinoid combinations for pain.

---

Cooper ZD, Bedi G, Ramesh D  
Neuropsychopharmacology. 2018 Sep;43(10):2046-2055.

# **Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients With Intractable Cancer-Related Pain.**

**Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT.**

**J Pain Symptom Manage 2010;39(2):167-79.**

- 177 patients, randomized to THC:CBD extract (n = 60), THC extract (n = 58), or placebo (n = 59).
- The primary analysis of change from baseline in mean pain (NRS) score was statistically significantly in favor of THC:CBD compared with placebo (improvement of -1.37 vs. -0.69), whereas the THC group showed a nonsignificant change (-1.01 vs. -0.69).
- Twice as many patients taking THC:CBD showed a reduction of more than 30% from baseline pain NRS score when compared with placebo (23 [43%] vs. 12 [21%]).
- The number of THC group responders was similar to placebo (12 [23%] vs. 12 [21%])
- No significant group differences were found in the NRS sleep quality or nausea scores or the pain control assessment
- Most drug-related adverse events were mild/moderate in severity.
- This study shows that THC:CBD extract is efficacious for relief of pain in patients with advanced cancer pain not fully relieved by strong opioids.

# **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.**

Fallon MT et al. Br J Pain. ;11(3):119-133

- 2 studies with Pts with advanced cancer and average pain numerical rating scale (NRS) scores 5,4 and 4,8 at baseline, despite optimized opioid therapy.
  - In Study-1, Sativex or placebo, pots self-titrated study medications over a 2-week period followed by a 3-week treatment period.
  - In Study-2, all patients self-titrated Sativex over a 2-week period. Patients with a 15% improvement from baseline in pain score were then randomized 1:1 to Sativex or placebo, followed by 5-week treatment period
- The primary efficacy endpoint (percent improvement (Study-1) and mean change (Study-2) in average daily pain NRS scores) was not met in either study.
- Treatment effect in favour of Sativex was observed **on quality-of-life questionnaires**, despite the fact that similar effects were not observed on pain NRS score

# **Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain.**

Litchman A. & al. J Pain Symptom Manage. 2018 Feb;55(2):179-188

- double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer
- randomized to nabiximols (n = 199) or placebo (n = 198) self-titrated study medications over a two-week period, followed by a three-week treatment period at the titrated dose of opioids.
- Not superior to placebo on the primary efficacy endpoint, nabiximols had benefits on QOL, but not on pain assessment.

# Cannabinoïdes et soins palliatifs dans le cancer

- Mücke & al, Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle 2018; 9: 220–234

**Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine Meta-analyse de 1561 adults avec un cancer en phase avancée:**

- 537 patients ont été évalué pour la douleur, essentiellement mixte
- 118 Patients du groupe cannabinoïdes (30.5%) sur 387 et seulement 34/150 (22.7%) du groupe placebo ont décrit un réduction de au moins 30% de la douleur

- **Cependant: La conclusion reste encore très réservée:**

*« According to the Cochrane criteria, none of the included studies was at the highest level of evidence (>400 patients, >8 weeks duration, and >50% pain reduction). Such studies are difficult to achieve in palliative medicine and research. Relevant reasons for recruitment difficulties and high dropout rates have been described elsewhere. »*

***Following the GRADE methodology, no recommendations can be made for the use of cannabinoids in palliative care treatment for cancer, AIDS or dementia.***

Depuis que la consommation de cannabis a beaucoup augmenté, les pathologies induites par l'usage quotidien du cannabis ont beaucoup augmenté

Nous ne connaissons pas les conséquences neurobiologiques d'un usage chronique du cannabis au long cours, mais est-ce un réel problème chez le patient cancéreux en fin de vie ? Qu'en est-il de son utilisation potentielle dans la douleur aigue rebelles chez un patient qui peut être en rémission de longue durée ?

Nous n'avons pas de modèle chez l'animal que nous pourrions utiliser pour mieux comprendre les effets au long cours du cannabis inhalé.

*M. Melis, et al., New vistas on cannabis use disorder, Neuropharmacology 124 (2017) 62-72*

Nous n'avons aucun antagoniste spécifique utilisable chez l'homme

Pour conclure:

Cannabis médical pour ou contre ?

- Données insuffisantes et modestes sur l'efficacité (courbe dose réponse )
- Interactions médicamenteuses ?
- Effets indésirables ?
- Cannabis fumé : faible biodisponibilité d'où les effets pulmonaires importants
- Cannabis chez l'adolescent irréversibilité des lésions cognitives
- Indications peu précises « douleurs chroniques »...
- « Produits » du cannabis médical (industrie)
- Risque accident de la route ...

Dans un contexte où:

- La pression des lobbies de patients et les études sur la satisfaction vis-à-vis de l'utilisation du cannabis sont favorables,
- Pression médiatique est importante,
- Pression économique est majeure,
- Nous sommes toujours dans une politique « punitive »
- Il n'y a aucune réglementation des achats « internet »
- L'image des pays « libéralistes » est inquiétante et nécessite une évaluation

La prescription du cannabis médical par les professionnels dans ce contexte ne paraît pas souhaitable sans une évolution politique globale de l'utilisation du cannabis en France