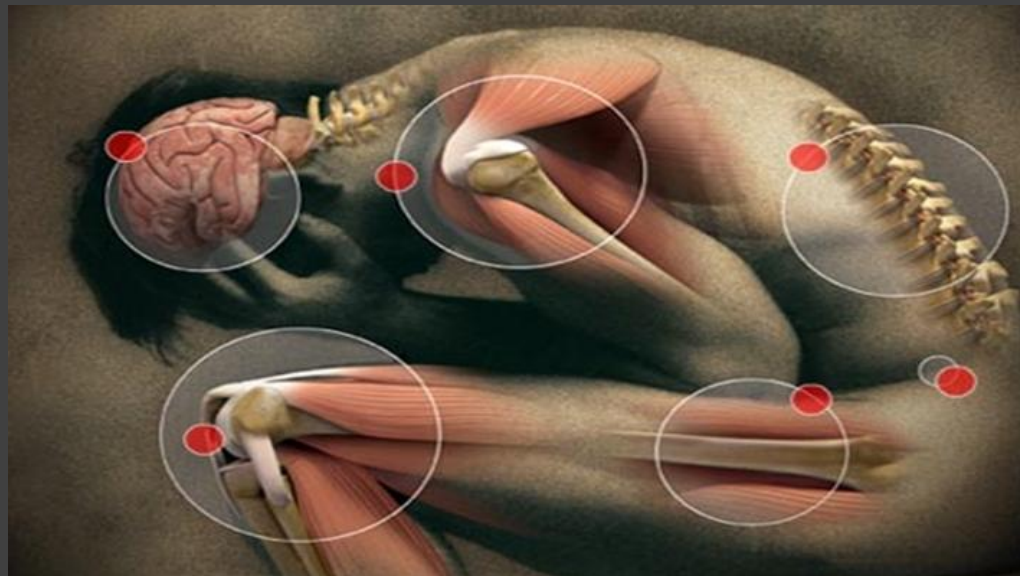


Vanessa Pierre-Konaté, R1
Médecine familiale
UMF du CLSC des Faubourgs
Université de Montréal
Le 29 mai 2015
Superviseurs:
Drs Denise Fréchette et
Sarah McConnell-Legault



CANNABINOÏDES SYNTHÉTIQUES ET DOULEUR CHRONIQUE RÉFRACTAIRE

Projet d'érudition 2015

Pourquoi ce sujet?

- 1 Canadien sur 5 souffrent de douleur chronique¹
- Moins de 40% obtiennent soulagement significatif avec narcotiques²
- 9% des patients avec douleur chronique souffrent d'abus d'opioïdes³
- Problématique très importante dans ma pratique

1. Schopflocher et autres (2011).

2. Chapman et autres (2010).

3. Manchikanti et autres (2006).

Alternative intéressante mais contreversée?

- Dronabinol
 - ▣ Retiré
 - ▣ Approuvé: anorexie lié au SIDA, nausées graves 2^{re} à chimio
- Nabilone
 - ▣ Approuvé: nausées graves 2^{re} à chimio
- Nabiximols
 - ▣ 2,7 mg de THC et 2,5 mg de cannabidiol par vaporisation
 - ▣ Approuvé: Spasticité et la douleur neuro dans la SEP. Dlr cancéreuse réfractaire aux opioïdes

Question:

Est-ce que l'utilisation de cannabinoïdes synthétiques est efficace dans le soulagement de douleurs chroniques réfractaires aux opioïdes?

PICO

- Population: Personnes atteints de douleurs chroniques réfractaires aux opioïdes
 - ▣ Dose maximale possible à cause de non tolérance
- Intervention: Cannabinoïdes synthétiques
- Comparatif: Placebo
- Issues:
 - ▣ Primaire: Diminution de la douleur à l'aide d'une échelle objective
 - ▣ Secondaires:
 - Diminution de la consommation d'opioïdes
 - Amélioration de la qualité de vie
 - Effets indésirables acceptables

Méthodologie

- Type de projet: revue de la littérature
- Mots de recherche : « cannabinoïdes », « chronic », « opioïde » et « pain » sur Pubmed, Medline et Embase depuis leur création
- 218 articles initiaux
- Critères d'inclusion :
 - Cannabinoïdes synthétiques par voie orale.
 - Patients atteints de n'importe quel type de douleur chronique réfractaire aux opioïdes.
 - Articles originaux
 - Études de comparaison, essais cliniques
- Critères d'exclusion :
 - Présentations de cas
 - Cannabinoïdes fumés.
 - Études précliniques

Méthodologie

- Quatre articles trouvés en lien avec la question PICO et aux critères
 1. PORTENOY, R. K., et al.. « Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial », 2012
 2. JOHNSON, J. R., et al. « Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain », 2010.
 3. NARANG, S., et al. « Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy », 2008,
 4. JOHNSON, J. R., et al. « An Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety and Tolerability of THC/CBD Oromucosal Spray and Oromucosal THC Spray in Patients With Terminal Cancer-Related Pain Refractory to Strong Opioid Analgesics », 2012.

Résultats

□ Portenoy et autres (2012)

Critères étudiés	
Échantillon	360 sujets atteints de douleurs chroniques modérée à sévère 2 ^{re} à cancer avancé dont opioïdes ne peuvent être augmentés
Type d'étude	Essai clinique randomisé à double insu
Intervention	Nabiximols en doses graduées: 1 à 16 vaporisation par jour
Issues primaire	Pas de diminution de 30% de la douleur
Issues secondaires	Différence sur la réduction de l'intensité de la douleur:: - 0.75 sur 10(vs placebo) ¶ Pas de diminution de la prise d'opioïdes Pas de différence sur questionnaires de l'impact fonctionnel*

¶significatif: $p < 0,01$

Questionnaires: Brief Pain Inventory, European Organization for Research and Treatment of Cancer

□ Johnson et autres (2010)

Critères étudiés	
Échantillon	177 sujets atteints de douleurs chroniques 2 ^{re} à cancer avancé réfractaires sous opioïdes
Type d'étude	Essai clinique randomisé
Intervention	Nabiximols ou THC en vaporisation à dose auto-titrée
Issues primaire	Différence de -0,68 sur 10 sur la réduction de la douleur (vs placebo) ¶ Pas de diminution de la prise d'opioïdes

¶significatif: $p < 0,05$

□ Narang et autres (2008)

Critères étudiés	
Échantillon	30 sujets atteints de douleurs chroniques non cancéreuses réfractaires sous opioïdes
Type d'étude	Essai clinique croisé
Intervention	Dronabinol 10 et 20 mg en prise ponctuelle
Issues primaire	Différence du soulagement de la douleur vs placebo ¶

¶significatif: $p < 0,05$

□ Johnson (2013)

Critères étudiés	
Échantillon	43 sujets de l'étude primaire
Type d'étude	Étude d'extension, non comparative
Durée	2 sem à 2 ans
Intervention	Nabiximols ou THC en vaporisation à dose auto-titrée
Issues primaire	Pas de différence des scores des questionnaires sur l'impact fonctionnel

Synthèse

Critères étudiés	Études			
Étude	Portenoy 2012	Johnson 2010	Naraang 2008	Johnson 2013
Population	Cancer		Pas de cancer	Cancer
Intervention	Nabiximols		Dronabinol	Nabiximols
Échelle de la douleur sur 11 (contre placebo)	↓ 0,75	↓ 0,68	-	-
Prise opioïde	-	-	-	-
Qualité de vie	-	-	-	-
Effets indésirables	Les plus fréquents: nausée, étourdissement, confusion, somnolence Dose dépendant NNH variant de 0,9 à 33 Pas d'effets graves			

Critique

- Appréciation des résultats:
 - ▣ Changement de la douleur statistiquement significative, tendance non statistiquement significative mais en faveur de l'intervention pour plusieurs autres issues
 - ▣ Peu cliniquement significatif
- Validité interne:
 - ▣ Points forts:
 - Méthodologie adéquate
 - Groupes comparés, semblables
 - Puissance atteinte
 - ▣ Points faibles:
 - Biais de financement
 - Biais du choix des chercheurs
 - Biais de publication?
 - Environ 1 sujet par étude retiré à la décision du financeur. Raison?

□ Points spécifiques

□ Étude 2 de Johnson (Nabiximols):

- définition imprécise de douleur « réfractaire »

□ Étude 3 de Naraang (Dronabinol):

- Outil de mesure pour issue primaire non validé et pas utiliser en clinique
- Prise du médicament à 3 moments seulement
- Randomisation par croisement

□ Étude 4 de Johnson (Nabiximols- long terme)

- Résultats de l'intervention confondus avec cours habituel du cancer?



- Validité externe

- ▣ Échantillon représentative de notre patientèle

- Sites des cancers

- Dose moyenne d'équivalent de morphine: 1 20 mg (cancer) et 68 mg (non cancer)

- Types de douleurs

- ▣ Faisabilité de l'intervention

- Et acceptables?

Conclusion

- Données insuffisantes pour changer ma pratique et être plus à l'aise à la prescription de cannabinoïdes dans un contexte **hors des soins palliatifs** en tant que conalgésique dans le but d'éviter une narcodépendance
- Chez les patients atteints de cancer, effet possible sur autres symptômes telle cachexie, insomnie
 - Possiblement, plus acceptable de les prescrire?

Besoins d'études futures

- Études comparant cannabinoïdes à autres modalités
- Études dans douleur chronique spécifique (autre que neuropathie dans SEP)
- Études à long terme incluant potentiel de dépendance

Bibliographie

- ASHTON, J. C., et E. D. MILLIGAN. « Cannabinoids for the treatment of neuropathic pain: clinical evidence », dans *Curr.Opin.Investig.Drugs*, vol. 9, 2008, p. 65-75.
- ELLIS, R. J., W. TOPEROFF, F. VAIDA, G. VAN DEN BRANDE et autres. « Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 34, 2009, p. 672-680.
- CHAPMAN, C.R., D. L. LIPSCHITZ, M. S. ANGST et autres. « Opioid Pharmacotherapy for Chronic Non-Cancer Pain in the United States: A Research Guideline for Developing an Evidence-Base », dans *Journal of Pain*, vol. 11 (9), 2010, pp. 807-829.
- JOHNSON, J. R., M. BURNELL-NUGENT, D. LOSSIGNOL, E. D. GANAE-MOTAN et autres. « 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 », dans *J.Pain Symptom.Manage*, vol. 39, 2010, p. 167-179.
- JOHNSON, J. R., D. LOSSIGNOL, M. BURNELL-NUGENT et M. T. FALLON. « An Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety and Tolerability of THC/CBD Oromucosal Spray and Oromucosal THC Spray in Patients With Terminal Cancer-Related Pain Refractory to Strong Opioid Analgesics », dans *J.Pain Symptom.Manage.*, 2012.
- NOYES, R., Jr., S. F. BRUNK, D. A. BARAM et A. CANTER. « Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol », dans *J.Clin.Pharmacol.*, vol. 15, 1975, p. 139-143.
- NOYES, R., Jr., S. F. BRUNK, D. A. AVERY et A. C. CANTER. « The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine », dans *Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 18, 1975, p. 84-89.

Bibliographie

- NARANG, S., D. GIBSON, A. Wasan et autres. « Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy », dans *The Journal of Pain*, vol 9, 2008, p. 254-264.
- PORTENOY, R. K., E. D. GANAE-MOTAN, S. ALLENDE, R. YANAGIHARA et autres. « Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial », dans *J.Pain.*, vol. 13, 2012, p. 438-449.
- Reidenberg MM, Willis O. Prosecution of physicians for prescribing opioids to patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81:903-6
- Santé Canada. (2013). Le cannabis (marijuana, marihuana) et les cannabinoïdes. Plante séchée aux fins d'administration par ingestion ou par d'autres moyens. Agent psychoactif. Repéré à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/med/infoprof-fra.php>
- WARE, M. A., T. WANG, S. SHAPIRO, A. ROBINSON et autres. « Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial », dans *CMAJ*, vol. 182, 2010, p. E694-E701.

Questions? Réflexions?

