



HAL
open science

Revue systématique de la littérature sur l'efficacité du cannabis thérapeutique dans la prise en charge des symptômes et la qualité de vie des patients adultes en oncologie palliative

Adeline Roué

► To cite this version:

Adeline Roué. Revue systématique de la littérature sur l'efficacité du cannabis thérapeutique dans la prise en charge des symptômes et la qualité de vie des patients adultes en oncologie palliative. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. <dumas-04710113>

HAL Id: dumas-04710113

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04710113v1>

Submitted on 30 Sep 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No Derivative Works - International License

THÈSE DE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Année 2024

Thèse présentée par :

Madame ROUÉ Adeline
Née le 30/01/1995 à Brest (29)

Thèse soutenue publiquement le 11 juillet 2024

Titre de la thèse :

Revue systématique de la littérature sur l'efficacité du Cannabis thérapeutique dans la prise en charge des symptômes et la qualité de vie des patients adultes en oncologie palliative

Présidente du jury :

Mme la Professeure GUILLOU Morgane

Membres du jury :

M. le Docteur BEURTON-COURAUD Lucas

M. le Docteur BÉCAM Jean-Charles

M. le Docteur GUILLERM Steven

LISTE DES ENSEIGNANTS

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTÉ DE BREST

Doyens honoraire

FLOCH Hervé (†)

LE MENN Gabriel (†)

SENECAIL Bernard

BOLES Jean-Michel

BIZAIS Yves (†)

DE BRAEKELEER Marc (†)

BERTHOU Christian

Doyenne

COCHENER-LAMARD Béatrice

Professeurs émérites

BERTHOU Christian	Hématologie
BOLES Jean-Michel	Réanimation
BOTBOL Michel	Pédopsychiatrie
CENAC Arnaud	Médecine interne
COLLET Michel	Gynécologie obstétrique
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine et santé au travail
FEREC Claude	Génétique
GILARD Martine	Cardiologie
JOUQUAN Jean	Médecine interne
LEFEVRE Christian	Anatomie
LEHN Pierre	Biologie cellulaire
Le NEN Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MOTTIER Dominique	Thérapeutique
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier en surnombre

DELARUE Jacques Nutrition

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de Classe Exceptionnelle

BERNARD-MARCORELLES Pascale Anatomie et cytologie pathologiques
BLONDEL Marc Biologie moléculaire
COCHENER-LAMARD Béatrice Ophtalmologie
DUBRANA Frédéric Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOURNIER Georges Urologie
GENTRIC Armelle Gériatrie et biologie du vieillissement
Hu Weiguo Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
KERLAN Véronique Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
LE MEUR Yannick Néphrologie
LEROYER Christophe Pneumologie
MANSOURATI Jacques Cardiologie
MARIANOWSKI Rémi Oto-rhino-laryngologie
MERVIEL Philippe Gynécologie obstétrique
MISERY Laurent Dermato-vénéréologie
NEVEZ Gilles Parasitologie et mycologie
NONENT Michel Radiologie et imagerie médicale
REMY-NERIS Olivier Médecine physique et réadaptation
SALAUN Pierre-Yves Biophysique et médecine nucléaire
SARAUX Alain Rhumatologie
TIMSIT Serge Neurologie
VALERI Antoine Urologie
WALTER Michel Psychiatrie d'adultes

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1^{ère} Classe - Praticien libéral de 1^{ère} Classe

ABGRAL Ronan Biophysique et médecine nucléaire
AUBRON Cécile Réanimation
BEN SALEM Douraied Radiologie et imagerie médicale
BERNARD-MARCORELLES Pascale Anatomie et cytologie pathologiques
BEZON Éric Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CARRE Jean-Luc Biochimie et biologie moléculaire
COUTURAUD Francis Pneumologie

DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
DUEYMES Maryvonne	Immunologie
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HERY-ARNAUD Geneviève	Bactériologie-virologie
HUET Olivier	Anesthésiologie-réanimation
L'HER Erwan	Réanimation
LE RESTE Jean Yves	Médecine générale
LE ROUX Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
MONTIER Tristan	Biologie cellulaire
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie
PAYAN Christopher	Bactériologie-virologie
PRADIER Olivier	Cancérologie
SEIZEUR Romuald	Anatomie
STINDEL Éric	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2ème Classe - Praticien libéral de 2^{ème} Classe

ANSART Séverine	Maladies infectieuses
BADIC Bogdan	Chirurgie digestive
BERROUIGUET Sofiane	Psychiatrie d'adultes
BRONSARD Guillaume	Pédopsychiatrie
CORNEC Divi	Rhumatologie
CORNEC-LE GALL Emilie	Néphrologie
DE VRIES Philine	Chirurgie infantile
DIDIER Romain	Cardiologie
GENTRIC Jean-Christophe	Radiologie et imagerie médicale
GUILLOU Morgane	Addictologie
IANOTTO Jean-Christophe	Hématologie
LE BERRE Rozenn	Thérapeutique
LE GAC Gérald	Génétique
LE FLOCH Bernard	Médecine générale
LE MARECHAL Cédric	Génétique
LE VEN Florent	Cardiologie
LIPPERT Éric	Hématologie
LODDÉ Brice	Médecine et santé au travail
MAGRO Elsa	Neurochirurgie

ROBIN Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
ROUÉ Jean-Michel	Pédiatrie
SALIOU Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SCHICK Ulrike	Cancérologie - Radiothérapie
TALAGAS Matthieu	Histologie, embryologie et cytogénétique
THEREAUX Jérémie	Chirurgie digestive
TROMEUR Cécile	Pneumologie
UGUEN Arnaud	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers Hors Classe

DOUET-GUILBERT Nathalie	Génétique
JAMIN Christophe	Immunologie
MOREL Frédéric	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PLEE-GAUTIER Emmanuelle	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1^{ère} Classe

BRENAUT Emilie	Dermato-vénéréologie
HILLION Sophie	Immunologie
LE GAL Solène	Parasitologie et mycologie
PERRIN Aurore	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
QUERELLOU Solène	Biophysique et médecine nucléaire
SALIOU Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VALLET Sophie	Bactériologie-virologie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2^{ème} Classe

BARAIS Marie	Médecine générale
BEAURUELLE Clémence	Bactériologie virologie
LE MAO Raphaël	Thérapeutique
LETISSIER Hoël	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LUCIA François	Cancérologie, radiothérapie
NABBE Patrice	Médecine générale
OGNARD Julien	Radiologie et imagerie médicale
PONS-BECMEUR Christelle	Médecine physique et réadaptation

POUGNET Richard	Médecine et Santé au travail
QUÉNÉHERVÉ Lucille	Gastroentérologie
THUILLIER Philippe	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
TISON Alice	Rhumatologie

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BAGACEAN Cristina	Hématologie
DISSAUX Brieg	Anatomie
ESPINASSE Benjamin	Médecine vasculaire
LECLERC Jean-Christophe	Oto-rhino-laryngologie
REBOUX Noémi	Gastro-entérologie
UGUEN Kévin	Génétique

Professeurs des Universités Associés

BARRAINE Pierre	Médecine générale
CHIRON Benoit	Médecine générale
LE MOIGNE Emmanuelle	Médecine interne
METGES Jean-Philippe	Cancérologie
QUERELLOU Emgan	Médecine d'urgence
SUPLY Benoît	Médecine légale

Maîtres de Conférences des Universités Associés

BEURTON-COURAUD Lucas	Médecine générale
FONSECA Jérôme	Médecine générale
LAVENNE-COLLOT Nathalie	Pédopsychiatrie
PUSZKAREC Thibault	Médecine générale
VIALA Jeanlin	Médecine générale

Professeur des Universités

BORDRON Anne	Biologie cellulaire
---------------------	---------------------

Maîtres de Conférences des Universités

BERNARD Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
BRAVERMAN Louis	Sociologie
DANY Antoine	Epidémiologie et santé publique
LE CORNEC Anne-Hélène	Psychologie

LANCIEN Frédéric	Physiologie
LE CORRE Rozenn	Biologie cellulaire
MIGNEN Olivier	Physiologie
MORIN Vincent	Electronique et informatique

Maîtres de Conférences des Universités Contractuels LRU

GURIEC Nathalie	Biologie cellulaire et physiologie
PHAM Chi-Hieu	Traitement image et signal en imagerie médicale et radiothérapie
SOARES MESQUITA QUEMENER Mirka	Psychologie

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

KÉRUZORÉ Marc	Biochimie et biologie moléculaire
----------------------	-----------------------------------

Professeurs certifiés/Agrégés du second degré

MONOT Alain	Français
RIOU Morgan	Anglais

Professeurs agrégés du Val de Grâce (Ministère des armées)

COLAS Marie Dominique	Psychiatrie
------------------------------	-------------

Maîtres de stage Universitaires – Référents (Ministère des armées)

AUGUSTE Béatrice	Médecine Générale
BOUVAREL Sophie	Médecine Générale
DA SILVA MOINET Virginie	Médecine Générale/Urgences
LE COAT Anne	Médecine Générale / Urgence

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	13
1. Le cannabis	13
A. La physiopathologie du cannabis	13
B. Réglementation sur le cannabis thérapeutique dans le monde.....	14
2. Le cancer.....	15
A. Définition du cancer.....	15
B. Épidémiologie du cancer	15
C. Cancer et soins palliatifs	16
II. MÉTHODE.....	17
1. Sources d'informations	17
2. Stratégie de recherche.....	17
3. Critères d'éligibilité.....	18
4. Critères d'inclusion et d'exclusion	19
5. Sélection des études	20
6. Processus de collecte des données.....	20
7. Qualité des preuves.....	20
8. Évaluation du risque de biais	21
9. Quantification des résultats.....	22
10. Synthèse des données.....	22
III. RÉSULTATS.....	23
1. Sélection des études	23
2. Diagramme de flux.....	24
3. Caractéristiques des études sélectionnées	25
Études interventionnelles	25
D. Caractéristiques des études observationnelles.....	54
IV. DISCUSSION	60
1. Qualité de preuve des études	60
2. Synthèse des résultats.....	60
A. Douleur	60
B. Appétit.....	61
C. Nausées, vomissements	62
D. Qualité de vie	62
3. Forces et limites de l'étude	62
A. Forces.....	62
B. Limites.....	62
4. Perspectives	63
V. Conclusion.....	64
VI. BIBLIOGRAPHIE	65

VII. ANNEXES.....	72
1. Médicaments à base de cannabis thérapeutique disposant d'une AMM en France ...	72
2. Algorithmes de recherche pour les quatre bases de données : Pubmed, Scopus, Cochrane et Web of sciences.....	73
3. Outil RoB-2 de la Collaboration Cochrane pour l'évaluation du risque de biais dans les essais contrôlés randomisés	74
4. Outil ROBINS-I pour évaluation du risque de biais des essais cliniques non randomisés	86
5. Outil CASP (Critical Appraisal Skills Programme) pour évaluation du risque de biais des études observationnelles	97
6. Auto-questionnaire de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ C-30).....	102
7. Échelle ESAS d'auto-évaluation des symptômes en oncologie.....	103
SERMENT D'HIPPOCRATE	104

TABLE DES ABRÉVIATIONS

- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
- ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- BPI-SF : Brief Pain Inventory Short-Form
- CBD : Cannabidiol
- CACS : Cancer-related Anorexia-Cachexia Syndrome
- CNIV : Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting
- CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
- ECR : Essai clinique randomisé
- EI : Effets indésirables
- EVA : Echelle Visuelle Analogique
- EVN : Echelle Verbale Numérique
- ESAS : Edmonton Symptom Assesment System
- ESM : Equivalent en Sulfate de Morphine
- ECOG : Eastern Coopérative Oncology Group
- EORTC QLQ C-30 : European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
- FAACT : Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy
- GAD 7 : General Anxiety Disorder-7
- HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale
- IMRAD : Introduction Methods Results and Discussion
- IM : Intramusculaire
- IV : Intraveineux
- MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
- MEDD : Morphine Equivalent Daily Dose
- MeSH terms : Medical Subject Headings
- MME : Morphine Milligram Equivalent
- NPS : Neuropathic Pain Scale
- NRS : Numerical Sating Scale
- OME : Oral Morphin Equivalent
- OPA : Objective Pain assessment
- PAC-QoL : Patients Assessment of Constipation Quality of life
- PCS : Pain Castastrophyzing Scale
- PGIC : Physician Global Impression of Change
- PG-SGA : Patient Generated Subjective Global Assessment

- PNS : Pain Numerique Scale
- PSQ : Patient satisfaction questionnaire
- PRISMA : Preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses
- SGIC : Subject global impression of change
- SEP : Sclérose en plaques
- SLIM : Satiety Labeled Intensity Magnitude
- SMR : Service Medical Rendu
- SQS : Single-item Sleep Quality scale
- THC : Delta-9-tétrahydrocannabinol
- TSDS : Total Symptom Distress Score
- VAS : Visual Analog Scale

Revue systématique de la littérature sur l'efficacité du Cannabis thérapeutique dans la prise en charge des symptômes et la qualité de vie des patients adultes en oncologie palliative

- Abstract

Background : Therapeutic cannabis is garnering increasing interest for various indications, particularly in palliative oncology. Legislative changes are underway in many countries. This systematic review aimed to evaluate the effectiveness of therapeutic cannabis on symptoms and quality of life in adult cancer patients receiving palliative care.

Method: A keyword search on four databases: PubMed, Scopus, Web of Science, and Cochrane, identified twenty-one studies meeting the eligibility criteria. The risk of bias was assessed using the RoB-2 tool for randomized controlled trials, the Risk of Bias in Non-randomized Studies-of Interventions (ROBINS-I tool) for non-randomized trials, and the CASP tool for observational studies. Observational studies were used to evaluate the adverse effects of therapeutic cannabis.

Results: This review included: 13 randomized controlled trials, 5 non-randomized trials, and 3 prospective cohort studies. Among the 18 interventional studies, seven evaluated the effectiveness of therapeutic cannabis on cancer pain, six on appetite and/or weight loss, two on managing chemo-induced nausea and vomiting, and three on quality of life. Sample sizes ranged from 15 to 3619 patients. The quality of evidence was low to moderate for RCTs and low for non-randomized trials. Studies with low to moderate risk of bias showed no significant difference between cannabinoids and placebo/other treatments concerning pain, appetite, weight, or quality of life in adult cancer patients. Although transient, adverse effects were more frequent in the cannabis group, including dry mouth, drowsiness, dizziness, and nausea. A meta-analysis was not possible due to study heterogeneity.

Conclusion: There is no high-quality evidence to recommend the use of cannabinoids in palliative care. Further research is needed before reliable clinical recommendations can be made regarding the use of therapeutic cannabis.

Keywords : cannabis; cannabinoids; medical cannabis; medical marijuana; CBD; THC; delta-9-tétrahydrocannabinol; palliative care; cancer-related symptoms; quality of life

I. INTRODUCTION

En France, le cancer représente la première cause de décès chez les hommes et la deuxième chez les femmes. Malgré les avancées en oncologie, les symptômes et les effets indésirables des traitements affectent la qualité de vie des patients [1]. Le cannabis, longtemps stigmatisé pour son usage récréatif, suscite désormais l'intérêt scientifique. L'expérimentation de son usage thérapeutique a commencé en France depuis mars 2021 [2].

1. Le cannabis

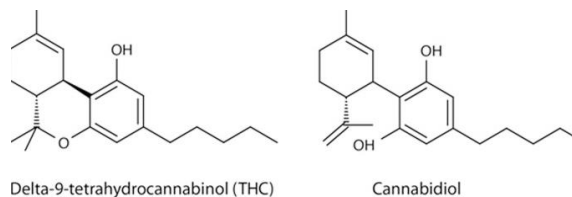
Le cannabis médical désigne l'usage de la plante *cannabis sativa L.* à des fins thérapeutiques. Bien qu'utilisé à des fins médicales depuis l'antiquité, les connaissances pharmacologiques reposent sur des études du XIX^e siècle [3]. Disponible sous forme d'herbe, de résine ou d'huile, cette plante contient plus de 500 composés chimiques dont 60 cannabinoïdes tels que le Delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et le Cannabidiol (CBD) [4, 5].

A. La physiopathologie du cannabis

Les cannabinoïdes agissent sur le système endocannabinoïde via les récepteurs CB1 localisés dans le système nerveux central et CB2, prédominant dans le système immunitaire et les tissus périphériques [6].

Le THC, isolé en Israël en 1964, agit comme agoniste des récepteurs CB1 et CB2, procurant euphorie, désinhibition et bien-être [6]. Le potentiel psychotrope du cannabis dépend de sa teneur en THC [7, 8].

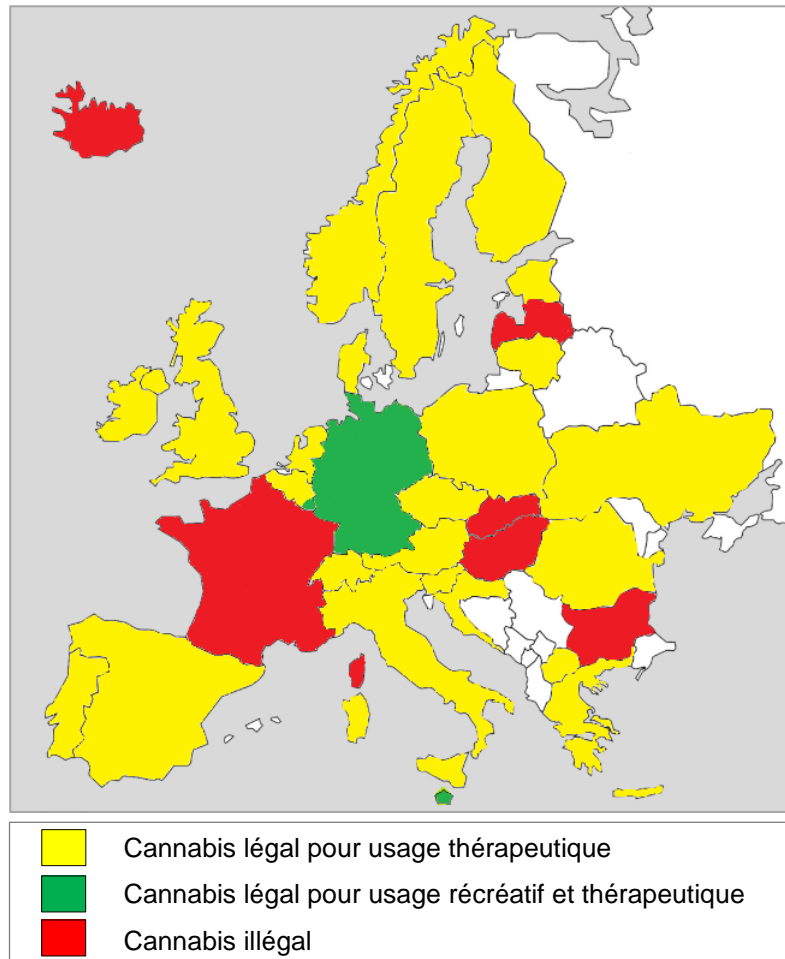
Le CBD, isolé en 1940, et dont la structure a été décrite en 1963, présente une faible activité sur les récepteurs CB1. Il atténue les effets psychotropes du THC et dispose de propriétés anxiolytiques, relaxantes et sédatives sans potentiel addictif. Le CBD n'est pas classé comme stupéfiant ou psychotrope [8, 9]. Depuis fin 2022, la France autorise la vente de cannabidiol avec un taux de THC inférieur à 0,3 % [10].



Structures chimiques du Delta-9-tétrahydrocannabinol et du Cannabidiol [5]

B. Réglementation sur le cannabis thérapeutique dans le monde

Excepté Malte, le Luxembourg et l'Allemagne, l'usage récréatif de cannabis est interdit dans l'Union Européenne [11]. Son usage thérapeutique est autorisé dans 22 des 27 États membres, en Colombie, Chili, Israël, Nouvelle-Zélande, Australie, Uruguay, Canada et 25 États américains [12].

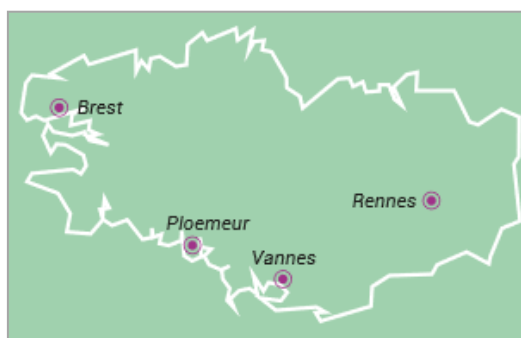


Statut juridique du cannabis thérapeutique en Europe (2024) [13].

En France, le cannabis est classé comme stupéfiant par la loi du 31 décembre 1970, interdisant sa détention et son usage [14]. Depuis 2013, certains médicaments dérivés du cannabis disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) : le Nabiximols (Sativex®), le Dronabinol (Marinol®) et le Cannabidiol (Epidiolex®) [15, 16, 17, 18].

Fin mars 2021, l'Agence nationale de sécurité du médicament a autorisé l'expérimentation du cannabis médical pour cinq indications: certaines formes d'épilepsie pharmacorésistantes, les douleurs neuropathiques réfractaires, la spasticité douloureuse de la SEP et autres affections neurologiques, les soins palliatifs, et certains symptômes rebelles en oncologie. Les médicaments sont délivrés sous forme de sommités fleuries pour inhalation ou d'huile pour administration orale, avec différents ratios de THC et CBD. Le programme prévoit l'inclusion de 3000 patients sur 3 ans [19, 2].

Le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest participe à l'étude en recrutant des patients volontaires de médecine physique et de réadaptation et neurologie [20].



Structures engagées dans l'expérimentation du cannabis thérapeutique en Bretagne [20]

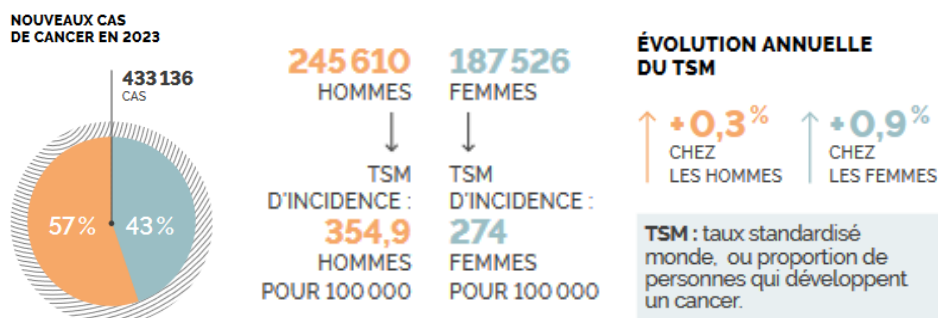
2. Le cancer

A. Définition du cancer

Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération incontrôlée de cellules résultant d'un échec des mécanismes de régulation de l'organisme. Ces cellules peuvent former une tumeur maligne locale, pouvant se propager à distance et former des métastases [21].

B. Épidémiologie du cancer

En 2023, l'Institut national du cancer estime 433 136 nouveaux cas de cancer. L'incidence a doublé entre 1990 et 2023 [22].



C. Cancer et soins palliatifs

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les soins palliatifs comme « des soins actifs et complets prodigués aux patients ne répondant pas au traitement curatif. Ils visent à soulager la douleur et autres symptômes, tenant compte des aspects psychologiques, sociaux et spirituels pour améliorer la qualité de vie du patient et de sa famille ». Ces soins holistiques sont bénéfiques dès le début de la maladie, en complément des thérapies anticancéreuses [23]. En oncologie, améliorer la qualité de vie des patients est essentiel compte tenu de l'impact personnel et social des symptômes et des effets indésirables des traitements.

Les cannabinoïdes ont montré des propriétés analgésiques, antiémétiques et anxiolytiques. Cependant, les méta-analyses et revues systématiques offrent un niveau de preuve limité sur leur efficacité en soins palliatifs [24]. En raison d'incertitudes sur son mode d'action et son innocuité, l'usage du cannabis reste controversé [25, 26].

Cette revue systématique s'est intéressée à évaluer l'efficacité du cannabis thérapeutique sur les symptômes et la qualité de vie des patients adultes cancéreux en soins palliatifs.

II. MÉTHODE

Cette revue systématique de la littérature a été menée selon la méthode Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2015 [27]. La revue s'est intéressée aux études interventionnelles et observationnelles portant sur l'efficacité du cannabis thérapeutique chez les patients adultes cancéreux en soins palliatifs.

1. Sources d'informations

Une recherche exhaustive a été menée de manière systématique sur Pubmed [28], Scopus [29], Cochrane [30] et Web of sciences [31].

Les articles inclus ont été publiés entre le 01/01/1975 et le 31/12/2023, rédigés en anglais ou en français. Aucun filtre n'a été appliqué lors de la recherche.

La dernière recherche a été effectuée le 09/03/2024. Malgré nos sollicitations par e-mail, les auteurs des études en cours n'ont pas fourni d'informations supplémentaires.

2. Stratégie de recherche

⇒ L'algorithme utilisé pour interroger Pubmed était le suivant :

```
((cannabis[Tiab] OR cannabinoids[Tiab] OR cannabidiol[Tiab] OR medical marijuana[Tiab]) AND (palliative[Tiab])) AND (cancer[tiab] OR oncology[Tiab] OR neoplasm* [tiab])) OR ((("Neoplasms"[Mesh]) AND ("Palliative Care"[Mesh] OR « supportive care»[Mesh]) AND ((("Medical Marijuana"[Mesh]) OR "Cannabinoids"[Mesh]) OR "Cannabis"[Mesh]))
```

Les références des articles originaux, des revues systématiques de la littérature et des méta-analyses ont été recherchées manuellement.

3. Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité ont été les suivants :

- Titre et résumé de l'article comprenant les Medical Subject Headings (« cannabis » ou « CBD » ou « cannabidiol » ou « medical marijuana ») **et** (« cancer » ou « neoplasm » ou « oncology ») **et** (« palliative » ou « supportive »).
- Articles respectant la structure IMRAD : Introduction, Methods, Results, And Discussion.
- Texte intégral abordant le cannabis thérapeutique, ses dérivés **et** l'oncologie **et** les soins palliatifs.
- Adultes en soins palliatifs sous cannabinoïdes pour des symptômes liés au cancer, toute voie d'administration confondue.
- Intervention comparée au traitement standard, à un placebo ou à l'état de base du patient.
- Études concernant l'efficacité du cannabis thérapeutique.

4. Critères d'inclusion et d'exclusion

Tableau 1. Critères d'inclusion et d'exclusion.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Titre - résumé	
- Inclut les termes « cannabis » ou « CBD » ou « cannabidiol » ou « medical marijuana » ET [(« cancer » ou « neoplasm » ou « oncology ») ET (« palliative » ou « supportive »)]	- N'inclut que les termes « cannabis » ou « CBD » ou « cannabidiol » ou « medical marijuana » OU (« cancer » ou « neoplasm » ou « oncology ») OU (« palliative » ou « supportive »)
Texte intégral	
- Portait sur le cannabis, ses dérivés, l'oncologie et les soins palliatifs	- Portait sur le cannabis et ses dérivés ou l'oncologie ou les soins palliatifs
Type d'étude	
<ul style="list-style-type: none"> - Étude quantitative - Article scientifique - Essai clinique - Étude observationnelle sur : <ul style="list-style-type: none"> o l'efficacité du cannabis médical sur les symptômes et la qualité de vie ; o la comparaison du cannabis médical à un autre traitement 	<ul style="list-style-type: none"> - Étude qualitative - Article de revue - Résumé de conférence - Revue de la littérature - Méta-analyse - Etude in vitro ou sur modèle animal - Etude en cours, interrompue ou indisponible - Doublons
Année de publication	
- Articles publiés entre 1975 et 2023	- Articles publiés : avant 1975 et après 2023
Langue de publication	
<ul style="list-style-type: none"> - Français - Anglais 	
Population cible	
<ul style="list-style-type: none"> - Adultes - Cancers, tous types. 	<ul style="list-style-type: none"> - Population pédiatrique
Autres	
	- Article ciblant les propriétés anti-tumorales du cannabis thérapeutique

5. Sélection des études

La sélection initiale a été réalisée par deux investigateurs en aveugle (LC et AR). Les études publiées comportant les termes [« cannabidiol » ou « cannabis » ou « medical marijuana » ou « cannabinoïdes] et [« palliative » ou « supportive care »] et [« cancer » ou « neoplasms » ou « oncology »] dans leur titre ou résumé ont été incluses. Les désaccords ont été résolus par un troisième chercheur lors de la levée de l'aveugle (LBC). Ensuite, un seul intervenant (AR) a sélectionné les articles après lecture intégrale selon les critères d'éligibilité définis.

6. Processus de collecte des données

Les données ont été collectées pour au moins une des quatre indications suivantes : douleur, nausées et/ou vomissement, appétit et/ou perte de poids et qualité de vie.

Pour chaque étude, les données suivantes, si disponibles, ont été recueillies :

- Nom de l'auteur principal, année de publication,
- Design de l'étude, durée,
- Caractéristiques de la population, taille de l'échantillon,
- Critère de jugement principal et secondaire,
- Intervention : principe actif, mode d'administration, et groupe contrôle,
- Outils d'évaluation,
- Effets indésirables,
- Principaux résultats et biais

Afin de vérifier l'exhaustivité de la recherche, les références bibliographiques de toutes les études incluses et de revues de la littérature et méta-analyses (non incluses) ont été consultées.

7. Qualité des preuves

La qualité des preuves et la force des recommandations des études incluses ont été évaluées en suivant les recommandations de bonnes pratiques de la HAS, suivant le niveau de preuve (de 1 à 4 par ordre croissant) et le grade des recommandations (A, B ou C par ordre décroissant) [32].

8. Évaluation du risque de biais

Les essais contrôlés randomisés (ECR) ont été évalués avec l'outil Risk of Bias Version 2 (Rob-2) selon les cinq domaines de biais recommandés par la Collaboration Cochrane [33] :

- Biais dans le processus de randomisation et d'allocation ;
- Biais dû à des déviations par rapport aux interventions prévues ;
- Biais liés aux données manquantes ;
- Biais dans la mesure du résultat ;
- Biais dans la sélection du résultat rapporté ;

Chaque étude a été classée selon un risque faible, élevé ou inconnu pour chaque type de biais. Le guide de la Cochrane pour répondre aux questions de chaque domaine est présenté en **annexe**.

Les ECR de haute qualité ont été définis par la présence de au moins cinq domaines avec un faible risque de biais, de qualité intermédiaire s'ils en présentaient au moins trois, et de faible qualité s'ils en présentaient au moins deux. Pour exclure les essais cliniques de qualité insuffisante, seuls les articles avec au moins trois domaines à faible risque de biais ont été inclus dans l'analyse qualitative finale, lorsque possible.

Les essais comparatifs non randomisés ont été évalués avec l'outil ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-Randomised Studies of Intervention) [34]. Les biais ont été évalués pour 7 domaines :

- Biais dus à des facteurs de confusion ;
- Biais dans l'identification et le recrutement des participants ;
- Biais dans la classification des interventions ;
- Biais dû à des déviations par rapport aux interventions prévues ;
- Biais liés aux données manquantes ;
- Biais dans la mesure du résultat ;
- Biais dans la sélection du résultat rapporté

Nous avons sélectionné les essais cliniques non randomisés présentant au moins deux domaines à faible risque de biais et utilisant des mesures de résultats validées.

Les données sur le risque de biais de chaque étude interventionnelle ont été retranscrites avec le site Revman 5 [35].

Seules les études de cohortes prospectives et les études interventionnelles ont été retenues pour évaluer l'incidence des effets indésirables des cannabinoïdes, excluant les études cas-témoins et rétrospectives pour leur qualité de preuve insuffisante. L'outil Critical Appraisal Skills Programme (CASP) a permis l'évaluation du risque de biais [36].

9. Quantification des résultats

Dans les études comparant les cannabinoïdes *versus* placebo ou traitement standard, les résultats ont été mesurés en comparant le début et la fin de l'intervention dans les deux groupes. La valeur p a été utilisée comme critère principal pour évaluer l'effet avec une valeur $p < 0,05$ considérée statistiquement significative.

Pour les études rapportant les résultats après traitement par cannabinoïdes, les différences de moyennes ou de pourcentages ont été utilisées comme mesures d'effet.

10. Synthèse des données

Une analyse qualitative des résultats a été effectuée par indication. En raison de l'hétérogénéité importante entre les études, aucune méta-analyse n'a été réalisée.

III. RÉSULTATS

1. Sélection des études

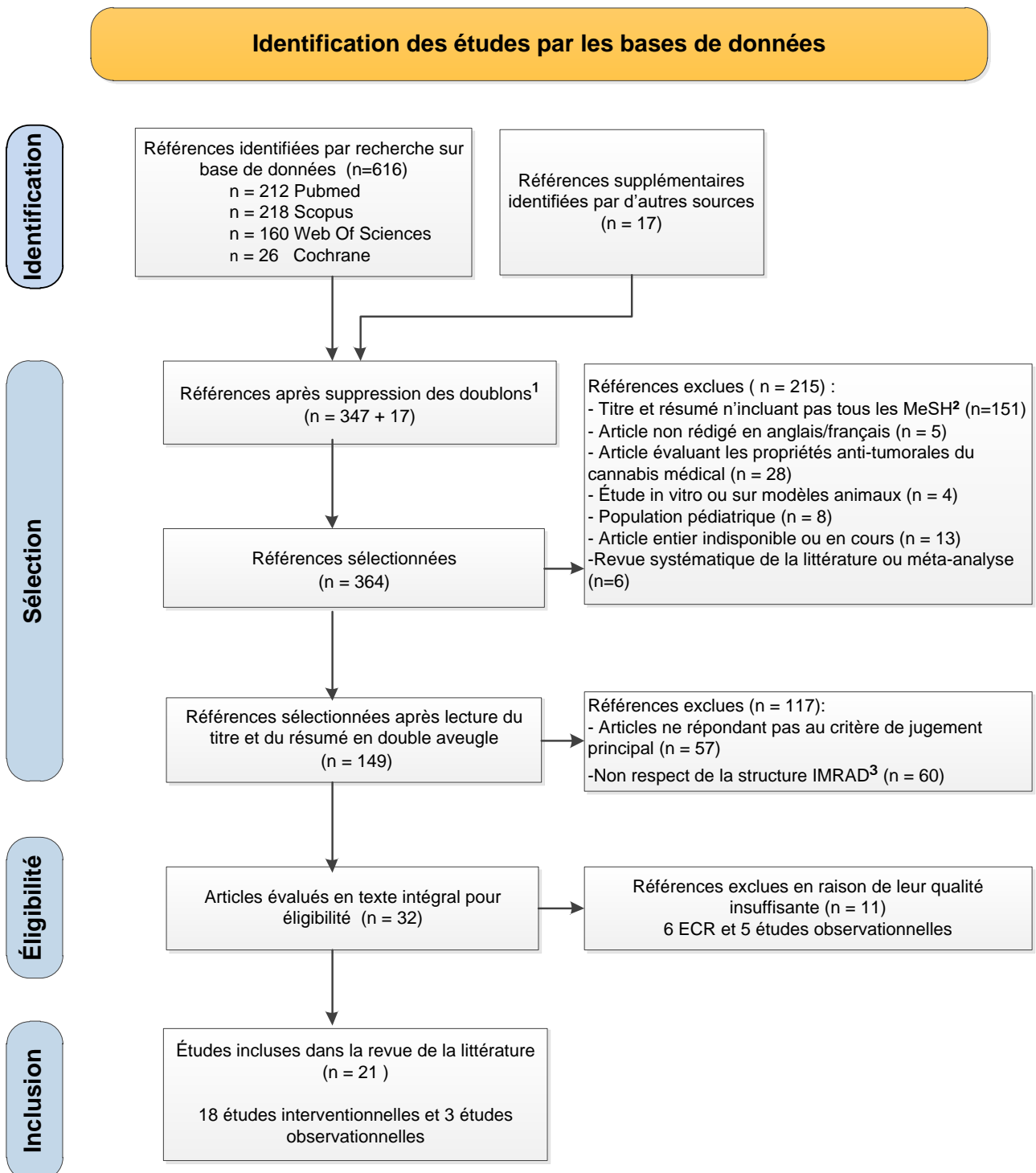
Au total, 616 articles ont été extraits des bases de données : 212 résultats pour Pubmed, 218 pour Scopus, 160 pour Web of Sciences et 26 résultats pour Cochrane. Dix-sept études supplémentaires ont été identifiées en consultant les références bibliographiques.

Trois cent soixante-quatre études ont été retenues après élimination des doublons grâce au logiciel de gestion bibliographique ZOTERO [37]. Cent quarante-neuf études ont été sélectionnées après lecture des titres et résumés. Enfin, 32 études ont satisfait les critères d'éligibilité mais seulement 21 ont présenté une qualité suffisante pour être incluses dans l'analyse finale.

Les méthodes de sélection et d'inclusion ont été résumées sous forme d'un diagramme de flux dans la **figure 1** ci-dessous.

2. Diagramme de flux

Figure 1. Diagramme de flux.



1) Elimination des doublons via le logiciel de gestion bibliographique ZOTERO

2) Titre et résumé n'incluaient que les termes « cannabis » ou « CBD » ou « Cannabidiol » ou « medical marijuana » **OU** [(«cancer » ou « neoplasm » ou « oncology ») **OU** (« palliative » ou « supportive »)]

3) Résumés de conférences , revues non systématiques, articles de revue, chapitre de livre

*ECR : Essai contrôlé randomisé.

3. Caractéristiques des études sélectionnées

La revue systématique a inclus 21 études, dont 18 études interventionnelles (13 Essais Contrôlés Randomisés (ECR) et 5 essais cliniques non randomisés) et 3 études observationnelles de cohorte prospective.

Les résultats ont été regroupés selon l'efficacité du cannabis thérapeutique sur :

- a) la douleur
- b) les nausées et/ou vomissements
- c) la perte d'appétit et/ou la perte de poids
- d) la qualité de vie

Les caractéristiques des études sélectionnées et leurs principaux résultats sont présentés dans **les tableaux 2, 3, 4 et 5**. Les études incluses sont présentées sur fond **vert** et les études exclues pour défaut de qualité sont présentées sur fond **rose**.

Études interventionnelles

a) Cannabis thérapeutique et prise en charge de la douleur cancéreuse

- Caractéristiques des études

Sept études interventionnelles (5 ECR, 2 essais cliniques comparatifs non randomisés) sur l'efficacité du cannabis médical pour traiter la douleur chronique cancéreuse modérée à sévère ont été examinées [38, 39, 41, 42, 43, 44]. Un seul ECR s'est intéressé aux douleurs neuropathiques chimio-induites [40].

Les consommateurs réguliers de cannabis non disposés à interrompre leur consommation ont été exclus. Les échantillons variaient de 15 à 406 patients et la période de suivi de 7 jours à 4 semaines. Le critère de jugement principal était le changement de l'intensité [38, 40, 43], ou de douleur moyenne [38, 39, 41, 42, 44].

Les cannabinoïdes tels que : THC seul [43] ; THC avec CBD [38, 39, 40, 41, 43], extrait riche en CBD avec traces de THC, ont été administrés sous forme de gélule orale [44] ou spray sublingual [38, 39, 40, 41, 42, 43]. Un ECR a comparé l'efficacité d'un dérivé azoté du Δ -1-transtétrahydrocannabinol (NIB) à un placebo ou à un traitement standard (Codéine ou Sécobarbital)[42].

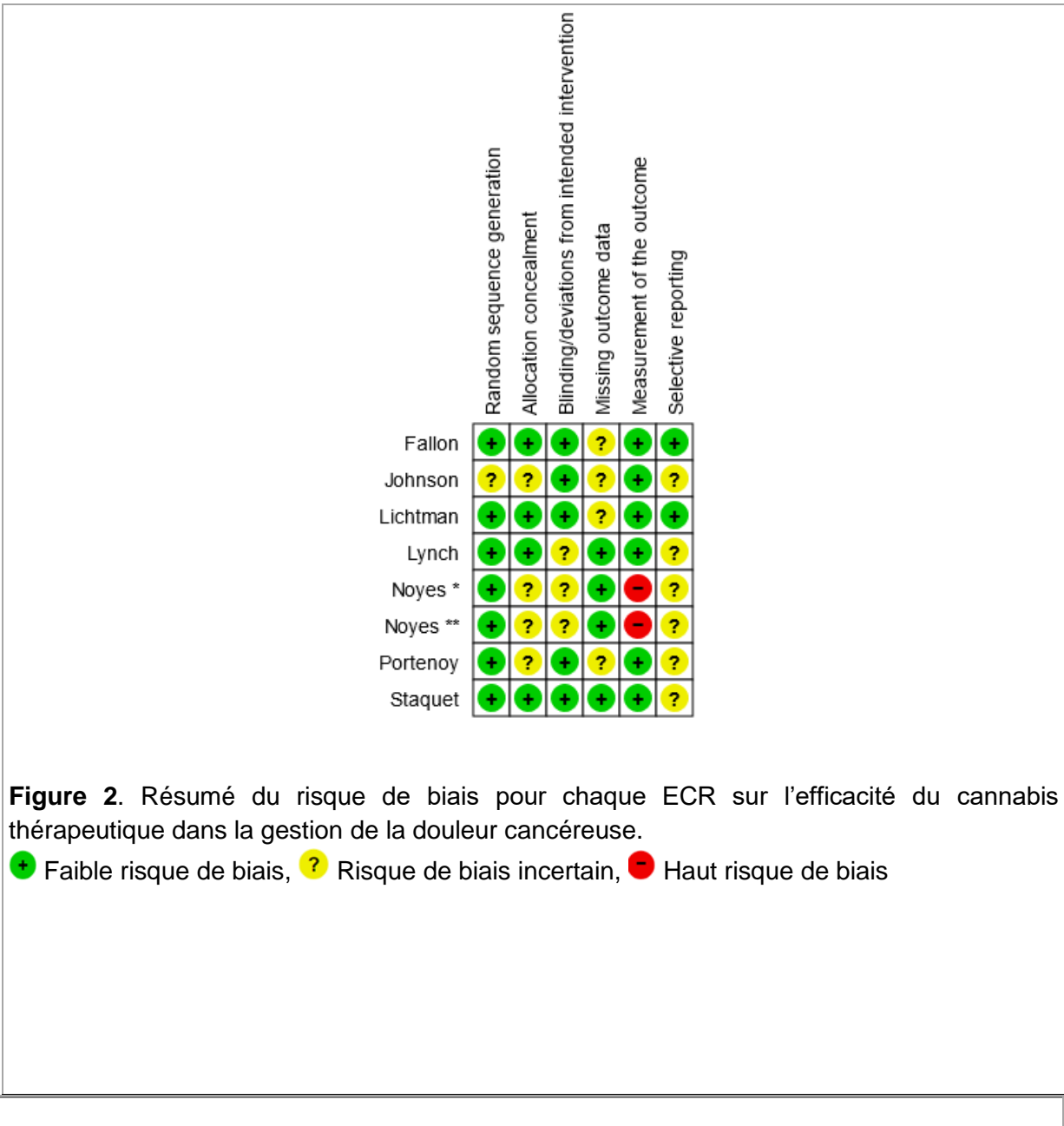
- Évaluation du risque de biais

L'analyse du risque de biais pour l'ensemble des ECR et les essais cliniques non randomisés a été synthétisée dans les **figures 2, 3 et 4**.

Les ECR de Johnson, Noyes * et Noyes ** n'ont pas été analysés en raison de leur qualité insuffisante (moins de 3 domaines de faible risque de biais). [45, 46, 47]

Parmi les études incluses, une étude a présenté des biais d'attrition [40], et quatre études des biais dans la déclaration des résultats [39, 40, 41, 42]. Dans l'ensemble, les ECR ont été jugés de qualité modérée.

Les essais cliniques non randomisés, présentant des biais de confusion, d'attrition et d'évaluation, ont été jugés de faible qualité mais conservés faute d'études de meilleure qualité disponibles.



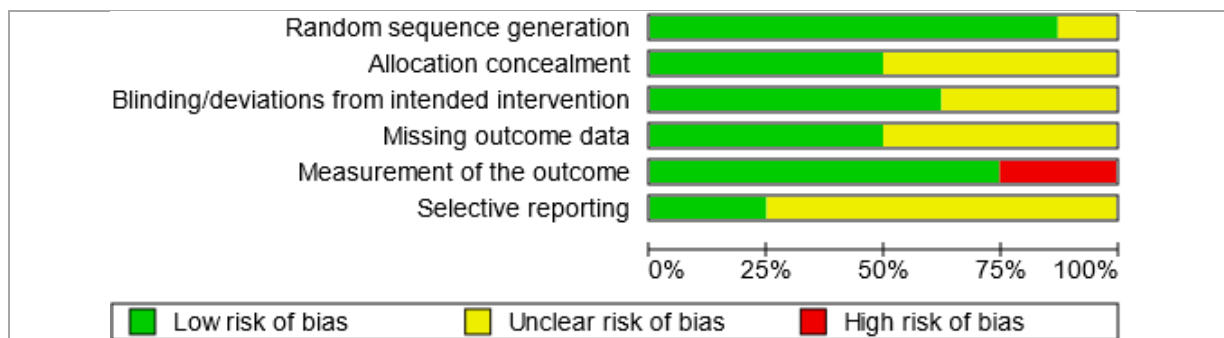
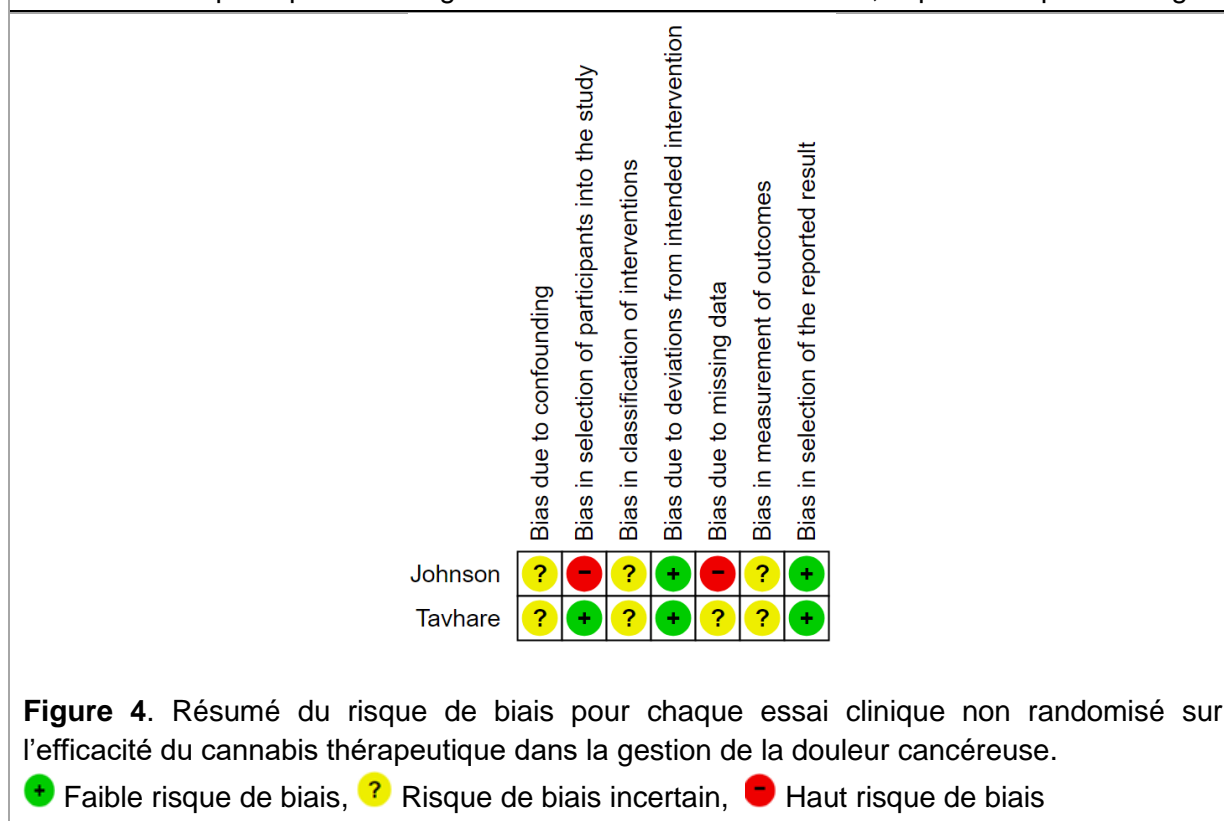


Figure 3 Résumé graphique du risque de biais pour tous les ECR sur l'efficacité du cannabis thérapeutique dans la gestion de la douleur cancéreuse, exprimé en pourcentage.



- Résumé des études

Parmi les études évaluant l'efficacité des cannabinoïdes sur la douleur cancéreuse, trois ont rapporté une diminution significative de la douleur avec le cannabis par rapport au placebo (1 ECR et 2 essais cliniques non randomisés) [42, 43, 44]. A l'inverse, quatre ECR n'ont pas montré de différence significative dans la gestion de la douleur cancéreuse entre le cannabis thérapeutique et le placebo [38, 39, 40, 41].

Quatre études ont évalué l'efficacité du Nabiximols *versus* placebo comme traitement adjuvant des douleurs cancéreuses sévères réfractaires aux opioïdes [38, 39, 40, 41].

Dans deux études, les scores de douleur en pourcentage et la douleur quotidienne moyenne n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes, cependant le Nabiximols a amélioré significativement la perception globale de changement du patient (SGIC) et les capacités fonctionnelles perçues par le praticien (PGIC) [38, 39].

Un ECR évaluant l'efficacité du Nabiximols *versus* placebo sur 16 patients avec douleur neuropathiques chimio-induites n'a pas montré d'amélioration significative de l'intensité de la douleur. Les critères secondaires, dont la qualité de vie, n'ont pas montré de résultats significatifs [40].

Un ECR comparant différents dosages de Nabiximols *versus* placebo n'a montré aucune amélioration significative ≥ 30 % dans le score de douleur moyenne après 5 semaines de traitement ($p = 0,59$). Cependant, le groupe recevant une faible dose de Nabiximols a connu une réduction significative de la « pire douleur », avec moins d'effets indésirables [41].

Dans une autre étude, le Nabiximols s'est avéré plus efficace que le THC et le placebo pour réduire l'intensité de la douleur. L'insomnie et la fatigue se sont améliorées sur l'auto-questionnaire EORTC-QLQ-C30 [43].

Un ECR a comparé l'efficacité du NIB *versus* Codéine ou placebo ($n = 30$) et le NIB *versus* Sécobarbital ou placebo dans la gestion de la douleur cancéreuse ($n = 15$). Le NIB a été aussi efficace que la Codéine ($p < 0.05$) mais plus efficace que le Sécobarbital ($p < 0.01$), et les effets indésirables similaires entre les groupes [42].

Enfin, une étude sur 37 patients cancéreux a montré une réduction significative de 50 % de la douleur chronique après 2-3 semaines de traitement par extrait de cannabis à prédominance de THC [44], avec amélioration significative de l'anxiété, la dépression et la qualité de vie.

Les caractéristiques des différentes études incluses ont été résumées dans **le tableau 2 ci-dessous**.

(1) Tableau. 2 Cannabis thérapeutique et douleur cancéreuse

DOULEUR							
Auteur principal, année de publication	Design de l'étude, durée de suivi	Population étudiée, taille	Critère de jugement principal et secondaire	Intervention, comparaison, principe actif, voie d'administration	Outils d'évaluation	Effets indésirables	Principaux résultats et biais
Fallon et al. 2017 [38]	<p>ECR vs placebo, en double aveugle</p> <p>Etude 1 : Auto-titration 2 semaines puis traitement 3 semaines</p> <p>Etude 2 : Auto-titration 2 semaines ; traitement 5 semaines si amélioration du score de douleur $\geq 15\%$</p>	<p>Douleur cancéreuse chronique, score EVN [≥ 4 ; ≤ 8], malgré traitement opioïde optimal ;</p> <p>Étude 1 : n = 399 Étude 2 : n = 406</p>	<p>Pourcentage d'amélioration (étude 1) et changement du score EVN de douleur quotidienne moyenne (étude 2)</p> <p>Critères secondaires : changement moyen du score EVN de douleur, trouble du sommeil, consommation d'opioïdes quotidienne en équivalents de morphine entre le début et la fin du traitement</p>	Nabiximols; placebo; spray sublingual	EVN de douleur; SGIC, PSQ, PGIC ; EVN de constipation	<p>EI similaires entre les 2 groupes</p> <p>Étude 1 : EI : 68 % dans le groupe Nabiximols, vs 64 % dans le groupe placebo</p> <p>Étude 2 : EI : 72 % dans le groupe Nabiximols vs 62 % dans le groupe placebo</p>	<p>Étude 1 : pas d'amélioration significative de l'intensité de la douleur entre les 2 groupes.</p> <p>Amélioration significative de la perception globale de changement du patient (SGIC) et de l'amélioration perçue des capacités fonctionnelles par le praticien (PGIC) avec le Nabiximols.</p> <p>Étude 2 : Aggravation du score EVN de douleur après 5 semaines de traitement dans les 2 groupes.</p> <p>Pour les deux études : pas de différence significative entre les 2 groupes pour le critère de jugement principal, le sommeil, les pics de douleur, la consommation d'opioïdes et la constipation</p>

ECR = Essai Contrôlé Randomisé; THC = Δ -9-Tétrahydrocannabinol ; CBD = Cannabidiol ; EI = Effets Indésirables ; EVN = Echelle Verbale Numérique ; SGIC = Subject Global Impression of Change ; PSQ= Patient Satisfaction Questionnaire ; PGIC = Physician Global Impression of Change ; NRS = Numerical Rating Scale ; BPI-SF= Bref Pain Inventory Short Form ; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire ; ITT = Intention To Treat ; SF-36 = Short Form 36 ; QST = Quantitative Sensory Test ; PAC-QoL = Patients Assessment of Constipation Quality of life ; MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale ; SPID = Total Pain Intensity Difference ; OPA = Objective Pain Assessment ; NPS = Neuropathic Pain Scale ; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale ; FACT-G = Functional Assessment of Cancer ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

DOULEUR							
Auteur principal, année de publication	Design de l'étude, durée de suivi	Population étudiée, taille	Critère de jugement principal et secondaire	Intervention, comparaison, principe actif, voie d'administration	Outils d'évaluation	Effets indésirables	Principaux résultats et biais
Lichtman, et al. 2018 [39]	ECR vs placebo, en double aveugle Auto-titration 2 semaines puis traitement 3 semaines	Douleur cancéreuse, EVN [≥4 ; ≤ 8] malgré traitement opioïde optimal ; n = 397	Pourcentage d'amélioration du score EVN de douleur entre le début et la fin du traitement dans l'analyse en ITT Critères secondaires : changement des scores EVN de douleur moyenne, de la pire douleur et du sommeil entre le début et la fin du traitement.	Nabiximols, placebo ; spray sublingual	Score EVN de douleur, SGIC, PSQ, PGIC, EVN de constipation	Nausées, vertiges plus fréquents dans le groupe cannabis (72,4 %) vs placebo (65.7%)	Pas d'amélioration significative du score de douleur en pourcentage à la fin du traitement dans l'analyse en ITT. Nabiximols statistiquement supérieur au placebo sur les trois échelles de qualité de vie à 5 semaines de traitement.
Lynch et al. 2014, [40]	ECR vs placebo, en double aveugle Titration ; traitement 4 semaines puis wash out 2 semaines. Phase d'extension : Nabiximols 6 mois, n = 10	Douleurs neuropathiques chimio-induites, EVN moyen ≥ 4 ; n = 16	Score EVN d'intensité de la douleur (NRS-PI) Critères secondaires : Qualité de vie ; tests sensoriels quantitatifs (QST), survenue d'EI	Nabiximols ; placebo ; spray sublingual	Score NRS-PI ; questionnaire de qualité de vie SF-36 ; QST	EI transitoires et modérés : asthénie, sécheresse buccale, vertiges, nausées plus fréquents dans le groupe cannabis. Pas d'abandon du aux EI.	Pas de différence significative du score NRS-PI dans le groupe Nabiximols vs placebo

ECR = Essai Contrôlé Randomisé; THC = Δ-9-Tétrahydrocannabinol ; CBD = Cannabidiol ; EI = Effets Indésirables ; EVN = Echelle Verbale Numérique ; SGIC = Subject Global Impression of Change ; PSQ= Patient Satisfaction Questionnaire ; PGIC = Physician Global Impression of Change ; NRS = Numerical Rating Scale ; BPI-SF= Bref Pain Inventory Short Form ; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire ; ITT = Intention To Treat ; SF-36 = Short Form 36 ; QST = Quantitative Sensory Test ; PAC-QoL = Patients Assessment of Constipation Quality of life ; MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale ; SPID = Total Pain Intensity Difference ; OPA = Objective Pain Assessment ; NPS = Neuropathic Pain Scale ; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale ; FACT-G = Functional Assessment of Cancer ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

DOULEUR							
Auteur principal, année de publication	Design de l'étude, durée de suivi	Population étudiée, taille	Critère de jugement principal et secondaire	Intervention, comparaison, principe actif, voie d'administration	Outils d'évaluation	Effets indésirables	Principaux résultats et biais
Portenoy et al. 2012, [41]	ECR, vs placebo, en double aveugle, Auto-titration 1 semaine ; traitement 4 semaines	Douleur cancéreuse chronique modérée à sévère EVN [≥ 4 ; ≤ 8] ; malgré traitement opioïde optimal ; n = 360	Amélioration ≥ 30 % du score EVN de douleur moyen Critères secondaires: consommation d'opioïdes, amélioration des scores moyens de douleur, sommeil, qualité de vie, et dépression.	Nabiximols à doses croissantes ; placebo ; spray sublingual	Score EVN de douleur ; BPI-SF, EORTC QLQ-C30, PGIC, PAC-QoL, MADRS	EI dose-dépendant Plus fréquents dans le groupe THC forte dose	Pas d'amélioration significative de la douleur dans le groupe cannabis vs placebo. Diminution significative de la douleur dans les groupes Nabiximol à faible dose et moyenne dose vs placebo dans l'analyse secondaire. Amélioration significative du sommeil avec le Nabiximol à faible dose vs placebo, pas de différence à moyenne et forte dose. Critères de jugement secondaires : aucune différence significative.

ECR = Essai Contrôlé Randomisé; THC = Δ -9-Tétrahydrocannabinol ; CBD = Cannabidiol ; EI = Effets Indésirables ; EVN = Echelle Verbale Numérique ; SGIC = Subject Global Impression of Change ; PSQ= Patient Satisfaction Questionnaire ; PGIC = Physician Global Impression of Change ; NRS = Numerical Rating Scale ; BPI-SF= Bref Pain Inventory Short Form ; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire ; ITT = Intention To Treat ; SF-36 = Short Form 36 ; QST = Quantitative Sensory Test ; PAC-QoL = Patients Assessment of Constipation Quality of life ; MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale ; SPID = Total Pain Intensity Différence ; OPA = Objective Pain Assessment ; NPS = Neuropathic Pain Scale ; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale ; FACT-G = Functional Assessment of Cancer ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

DOULEUR							
Auteur principal, année de publication	Design de l'étude, durée de suivi	Population étudiée, taille	Critère de jugement principal et secondaire	Intervention, comparaison, principe actif, voie d'administration	Outils d'évaluation	Effets indésirables	Principaux résultats et biais
Staquet et al. 1978, [42]	Rapport de 2 ECR en cross over, en double aveugle	Douleur chronique cancéreuse modérée à sévère depuis ≥ 3 jours ; Étude 1 : n = 30 ; Étude 2 : n = 15	Amélioration de la douleur	Étude 1 : NIB ; Codéine ; placebo ; gélule Étude 2: NIB ; Sécobarbital ; Placebo ; gélule	Méthode Houde et co-workers	EI minimales : somnolence : 40 % (cannabis), 44 % (Codéine) 30 % (Sécobarbital) vs 20 % (placebo)	Étude 1 : THC synthétique et Codéine : efficacité équivalente et supérieure au placebo. Étude 2 : THC synthétique : meilleure analgésie que le Sécobarbital et le placebo.

ECR = Essai Contrôlé Randomisé; THC = Δ-9-Tétrahydrocannabinol ; CBD = Cannabidiol ; EI = Effets Indésirables ; EVN = Echelle Verbale Numérique ; SGIC = Subject Global Impression of Change ; PSQ= Patient Satisfaction Questionnaire ; PGIC = Physician Global Impression of Change ; NRS = Numerical Rating Scale ; BPI-SF= Bref Pain Inventory Short Form ; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire ; ITT = Intention To Treat ; SF-36 = Short Form 36 ; QST = Quantitative Sensory Test ; PAC-QoL = Patients Assessment of Constipation Quality of life ; MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale ; SPID = Total Pain Intensity Difference ; OPA = Objective Pain Assessment ; NPS = Neuropathic Pain Scale ; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale ; FACT-G = Functional Assessment of Cancer ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

DOULEUR							
Auteur principal, année de publication	Design de l'étude, durée de suivi	Population étudiée, taille	Critère de jugement principal et secondaire	Intervention, comparaison, principe actif, voie d'administration	Outils d'évaluation	Effets indésirables	Principaux résultats et biais
Johnson et al. 2013 [43]	Essai clinique en ouvert	Douleur cancéreuse, EVN ≥ 4 , malgré traitement opioïde optimal ; n = 43	<p>Critère d'efficacité : amélioration du score BPI-SF et EORTC QLQ-C30</p> <p>Critère de sécurité : survenue d'EI ; consommation d'antalgiques</p>	<p>Nabiximols ; THC ; placebo ; spray sublingual</p> <p>(THC : CBD) initialement. THC si douleur non contrôlée ou survenue d'EI</p>	Questionnaires BPI-SF ; EORTC QLQ-C30	<p>Vertiges, nausées/vomissement, sécheresse buccale, somnolence plus fréquents dans le groupe (THC : CBD) vs THC</p> <p>8 % des patients du groupe THC/CBD ont présenté un EI grave</p>	<p>Amélioration significative du score BPI-SF dans le groupe (THC:CBD) vs placebo ou THC seul.</p> <p>Amélioration de l'insomnie, douleur et asthénie sur le score de qualité de vie</p>

ECR = Essai Contrôlé Randomisé; THC = Δ -9-Tétrahydrocannabinol ; CBD = Cannabidiol ; EI = Effets Indésirables ; EVN = Echelle Verbale Numérique ; SGIC = Subject Global Impression of Change ; PSQ= Patient Satisfaction Questionnaire ; PGIC = Physician Global Impression of Change ; NRS = Numerical Rating Scale ; BPI-SF= Bref Pain Inventory Short Form ; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire ; ITT = Intention To Treat ; SF-36 = Short Form 36 ; QST = Quantitative Sensory Test ; PAC-QoL = Patients Assessment of Constipation Quality of life ; MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale ; SPID = Total Pain Intensity Difference ; OPA = Objective Pain Assessment ; NPS = Neuropathic Pain Scale ; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale ; FACT-G = Functional Assessment of Cancer ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

DOULEUR							
Auteur principal, année de publication	Design de l'étude, durée de suivi	Population étudiée, taille	Critère de jugement principal et secondaire	Intervention, comparaison, principe actif, voie d'administration	Outils d'évaluation	Effets indésirables	Principaux résultats et biais
Tavhare et al. 2019, [44]	Essai clinique en ouvert 4 semaines	Douleur cancéreuse chronique, qualité de vie médiocre ; n = 37	Amélioration de la douleur Critères secondaires: amélioration de l'anxiété ; qualité de vie	Cannabis (60 % THC, traces de CBD) + 50 ml de lait de vache + 4 g de sucre) ; gélule	FACES pain scale ; OPA, NPS ; HADS ; FACT-G, ECOG, Score de Karnofsky	Absence d'EI	Soulagement de 50 % sur les trois échelles de douleur 2-3 semaines après l'essai. Amélioration significative de la douleur, anxiété, dépression, qualité de vie.

ECR = Essai Contrôlé Randomisé; THC = Δ-9-Tétrahydrocannabinol ; CBD = Cannabidiol ; EI = Effets Indésirables ; EVN = Echelle Verbale Numérique ; SGIC = Subject Global Impression of Change ; PSQ= Patient Satisfaction Questionnaire ; PGIC = Physician Global Impression of Change ; NRS = Numerical Rating Scale ; BPI-SF= Bref Pain Inventory Short Form ; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire ; ITT = Intention To Treat ; SF-36 = Short From 36 ; QST = Quantitative Sensory Test ; PAC-QoL = Patients Assessment of Constipation Quality of life ; MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale ; SPID = Total Pain Intensity Différence ; OPA = Objective Pain Assessment ; NPS = Neuropathic Pain Scale ; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale ; FACT-G = Functional Assessment of Cancer ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

DOULEUR							
Auteur principal, année de publication	Design de l'étude, durée de suivi	Population étudiée, taille	Critère de jugement principal et secondaire	Intervention, comparaison, principe actif, voie d'administration	Outils d'évaluation	Effets indésirables	Principaux résultats et biais
Johnson et al, 2010 [45]	ECR, vs placebo, en double aveugle Auto-titration 7 jours, Puis traitement 2 semaines	Douleur cancéreuse, chronique, malgré traitement opioïde optimal ; n = 177	Amélioration de 30 % du score de douleur NRS ; prise d'antalgiques de secours Critères secondaires: consommation d'opioïdes, évaluation subjective du sommeil, nausées, mémoire, concentration et appétit dans les 24 premières heures.	(THC : CBD) ; THC ; Placebo ; spray sublingual	NRS, BPI-SF, EORTC QLQ C-30	Nausées/vomissements, troubles de mémoire, et concentration dans le groupe (THC:CBD)	Amélioration significative du score NRS dans le groupe (THC : CBD) vs placebo. Aucune amélioration significative avec THC seul Pas de différence significative pour le score NRS de sommeil, nausées, contrôle de la douleur entre les 2 groupes. Amélioration significative du score total du BPI-SF dans le groupe THC seul. Principaux biais : - Biais de confusion - Données subjectives - Biais des perdus de vue

ECR = Essai Contrôlé Randomisé; THC = Δ-9-Tétrahydrocannabinol ; CBD = Cannabidiol ; EI = Effets Indésirables ; EVN = Echelle Verbale Numérique ; SGIC = Subject Global Impression of Change ; PSQ= Patient Satisfaction Questionnaire ; PGIC = Physician Global Impression of Change ; NRS = Numerical Rating Scale ; BPI-SF= Bref Pain Inventory Short Form ; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire ; ITT = Intention To Treat ; SF-36 = Short Form 36 ; QST = Quantitative Sensory Test ; PAC-QoL = Patients Assessment of Constipation Quality of life ; MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale ; SPID = Total Pain Intensity Difference ; OPA = Objective Pain Assessment ; NPS = Neuropathic Pain Scale ; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale ; FACT-G = Functional Assessment of Cancer ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

DOULEUR							
Auteur principal, année de publication	Design de l'étude, durée de suivi	Population étudiée, taille	Critère de jugement principal et secondaire	Intervention, comparaison, principe actif, voie d'administration	Outils d'évaluation	Effets indésirables	Principaux résultats et biais
Noyes* et al. 1975, [46]	ECR, vs placebo en double aveugle	Douleur cancéreuse chronique modérée ; n = 10	Diminution de la douleur	THC (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg) ; placebo ; gélule	Questionnaires subjectifs d'efficacité, d'intensité et soulagement de la douleur	EI dose-dépendants. Vertiges, somnolence, plus fréquents dans le groupe cannabis. Sédation importante à forte dose	Toutes les doses de THC ont produit un effet analgésique, avec une amélioration significative à 15-20 mg. Principaux biais : - Biais d'auto-sélection (volontariat) - Faible puissance de l'étude - Evolution naturelle de la maladie - Biais des perdus de vue

ECR = Essai Contrôlé Randomisé; THC = Δ-9-Tétrahydrocannabinol ; CBD = Cannabidiol ; EI = Effets Indésirables ; EVN = Echelle Verbale Numérique ; SGIC = Subject Global Impression of Change ; PSQ= Patient Satisfaction Questionnaire ; PGIC = Physician Global Impression of Change ; NRS = Numerical Rating Scale ; BPI-SF= Bref Pain Inventory Short Form ; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire ; ITT = Intention To Treat ; SF-36 = Short Form 36 ; QST = Quantitative Sensory Test ; PAC-QoL = Patients Assessment of Constipation Quality of life ; MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale ; SPID = Total Pain Intensity Différence ; OPA = Objective Pain Assessment ; NPS = Neuropathic Pain Scale ; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale ; FACT-G = Functional Assessment of Cancer ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

DOULEUR							
Auteur principal, année de publication	Design de l'étude, durée de suivi	Population étudiée, taille	Critère de jugement principal et secondaire	Intervention, comparaison, principe actif, voie d'administration	Outils d'évaluation	Effets indésirables	Principaux résultats et biais
Noyes et al, 1975 ** [47]	ECR, vs placebo, en double aveugle	Douleur chronique modérée à sévère, n = 36		THC (10 mg ; 20mg); Codéine (60 mg ; 160 mg) ; Placebo	Nombreux EI : sédation, sécheresse buccale, troubles psychologiques, sommolence, flou visuel dans les groupes THC et Codéine à forte dose.	Subjective Drug effect Questionnaire ; évaluation de l'intensité de la douleur toutes les heures	Amélioration de la douleur équivalente entre le THC 20 mg et Codéine 120 mg et supérieure au placebo. Bonne tolérance du THC 10 mg malgré sédation brève. - Principaux biais : - Faible puissance de l'étude - Biais d'évaluation (entretiens par une infirmière)

ECR = Essai Contrôlé Randomisé; THC = Δ-9-Tétrahydrocannabinol ; CBD = Cannabidiol ; EI = Effets Indésirables ; EVN = Echelle Verbale Numérique ; SGIC = Subject Global Impression of Change ; PSQ= Patient Satisfaction Questionnaire ; PGIC = Physician Global Impression of Change ; NRS = Numerical Rating Scale ; BPI-SF= Bref Pain Inventory Short Form ; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire ; ITT = Intention To Treat ; SF-36 = Short Form 36 ; QST = Quantitative Sensory Test ; PAC-QoL = Patients Assessment of Constipation Quality of life ; MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale ; SPID = Total Pain Intensity Différence ; OPA = Objective Pain Assessment ; NPS = Neuropathic Pain Scale ; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale ; FACT-G = Functional Assessment of Cancer ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

b) Cannabis thérapeutique et prise en charge de l'anorexie et la cachexie en oncologie palliative

- Caractéristiques des études

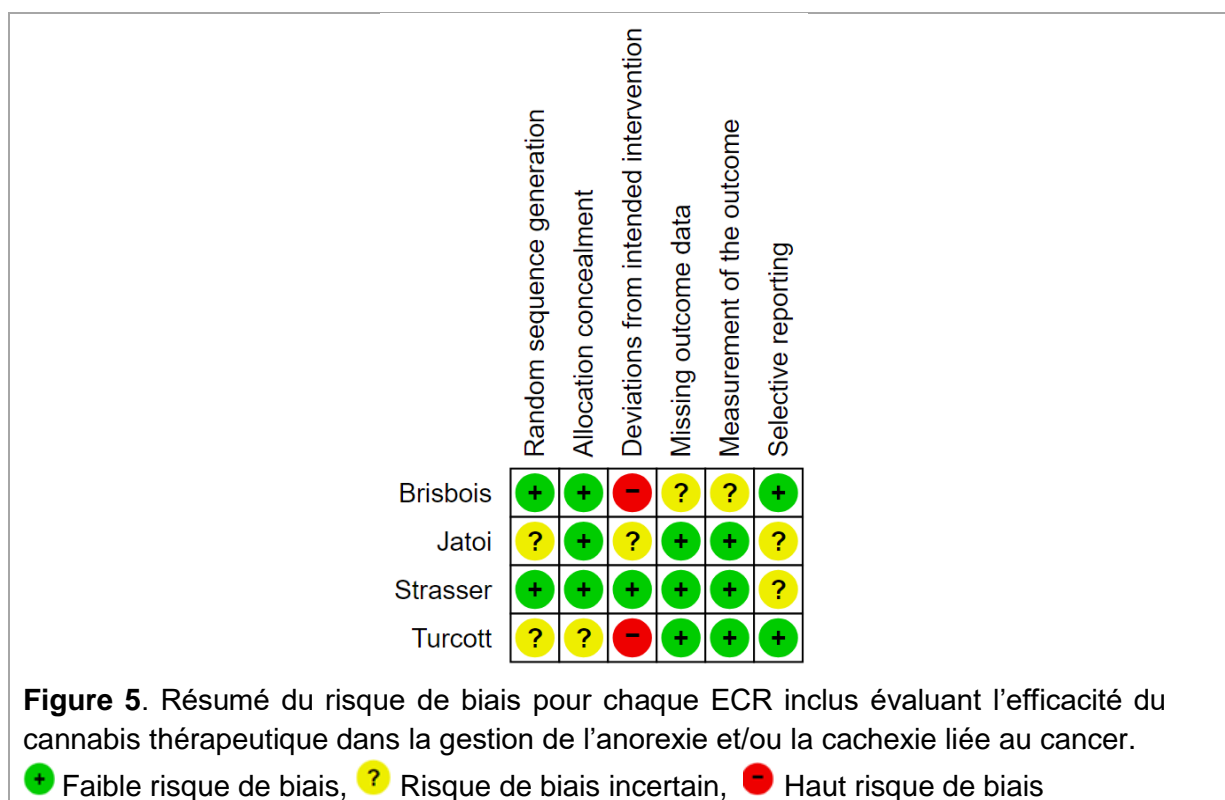
Six études (4 ECR et 2 essais cliniques non randomisés) ont évalué l'efficacité du cannabis thérapeutique en oncologie palliative sur la perte d'appétit [49, 52, 54], la perte de poids [53], ou les deux [50,51]. Les échantillons variaient de 19 à 469 sujets, et le suivi de 18 jours à 6 semaines.

Cinq études ont comparé des interventions à base de sous forme de gélule orale à un placebo : THC et CBD [50,52]; THC seul [48, 50]; Nabilone [51] ou Dronabinol [49, 53]. Une étude a comparé l'efficacité du Dronabinol à l'Acétate de Megestrol [49].

- Évaluation du risque de biais

L'évaluation du risque de biais pour chaque essai randomisé et non randomisé a été synthétisée dans **les figures 5, 6 et 7**.

Deux ECR ont présenté un risque élevé de biais de performance [49, 52]. Les essais cliniques non randomisés ont présenté des biais de confusion et d'attrition, et la majorité des études ont été jugées de qualité intermédiaire.



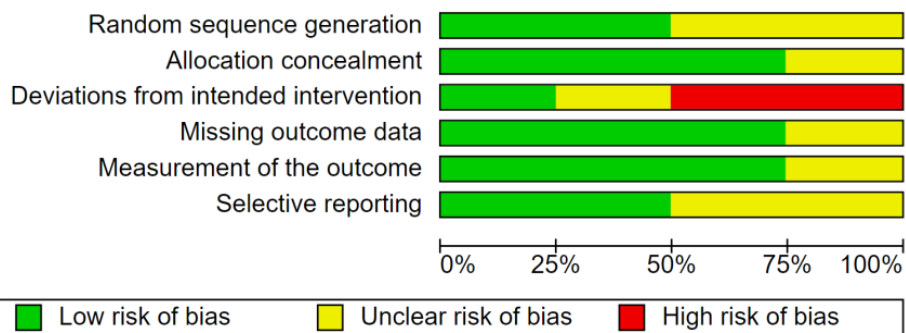


Figure 6. Résumé du risque de biais pour l'ensemble des ECR inclus sur l'efficacité du cannabis thérapeutique dans l'anorexie et la perte de poids, exprimé en pourcentage.

	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions	Bias due to deviations from intended intervention	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of thereported result
Bar-Sela	?	+	+	+	-	?	+
Nelson	?	+	-	+	-	?	?

Figure 7. Résumé du risque de biais pour chaque essai clinique non randomisé sur l'efficacité du cannabis thérapeutique dans la gestion de l'anorexie et/ou la cachexie liée(s) au cancer.

⊕ Faible risque de biais, ? Risque de biais incertain, ⊖ Haut risque de biais

- Résumé des études

Un ECR a montré une amélioration significative de l'appétit et du goût dans le groupe THC *versus* placebo [48]. En revanche, 3 ECR n'ont montré aucune amélioration significative du poids ou de l'appétit avec le cannabis par rapport au placebo [49, 50, 51]. Les deux essais cliniques ont montré des résultats favorables pour le groupe cannabis.

Un ECR sur 46 patients a montré une amélioration significative de la perception chimio-sensorielle et du goût des aliments en faveur du THC par rapport au placebo [48].

Un ECR a comparé le Dronabinol à l'Acétate de mégestérol ou la thérapie combinée sur 469 cancéreux au stade avancé. L'Acétate de mégestérol a été plus efficace que le Dronabinol pour stimuler l'appétit (75 % *versus* 49 %) et la prise de poids (10 % *versus* 3 %) ($p=0.001$). La thérapie combinée n'a pas montré de différence significative sur le critère de jugement principal. La qualité de vie est restée comparable entre les trois groupes [49].

Une étude menée sur 243 patients cancéreux a comparé du THC avec ou sans CBD à un placebo. Aucune amélioration significative de l'appétit, du poids, des nausées ou de la qualité de vie n'a été constatée dans les 3 groupes à 6 semaines de traitement [50].

Dans l'étude de Turcott et al, le Nabilone a été comparé au placebo pour traiter l'anorexie parmi 47 patients avec cancer pulmonaire avancé non à petites cellules. Bien que les résultats n'aient pas montré de différence significative pour le critère principal, la consommation de glucides, la qualité de vie et l'insomnie se sont améliorées dans le groupe Nabilone [51].

Les deux essais cliniques non randomisés ont rapporté une augmentation significative de poids ≥ 10 % pour la moitié des patients sous (THC : CBD) [52], et une stimulation de l'appétit dans le groupe recevant du Dronabinol 2,5 mg trois fois par jour par rapport au groupe placebo [53].

Les caractéristiques des différentes études incluses ont été résumées dans le **tableau 3** ci-dessous.

(2) Tableau. 3 Cannabis thérapeutique dans la gestion de l'appétit et/ ou la perte de poids en oncologie

APPÉTIT ET/OU POIDS							
Auteur principal, année de publication	Design de l'étude, durée de suivi	Population étudiée, taille	Critère de jugement principal et secondaire	Intervention, comparaison principe actif, voie d'administration,	Effets indésirables	Outils d'évaluation	Principaux résultats, Principaux biais
Brisbois et al. 2011, [48]	ECR phase II, en double aveugle 18 jours	Cancer avancé, perte d'appétit et altérations chimio-sensorielles ; n = 46	Amélioration du goût et de l'odorat sur le « Taste and Smell Survey » Critères secondaires : amélioration de l'appétit, apports nutritionnels, nausées et qualité de vie.	THC ; placebo ; gélule	Majorité des abandons non liés aux EI.	« Taste and Smell Survey » ; relevé alimentaire sur 3 jours ; MPC; SLIM scale; FAACT questionnaire	Amélioration significative de la perception chimio-sensorielle et du goût. Amélioration significative de la qualité de vie dans le groupe THC. Amélioration significative du sommeil, de la relaxation, de la qualité de vie et de l'appétit dans les 2 groupes.

ECR = Essai Contrôlé Randomisé ; CBD = Cannabidiol ; THC = Delta-9-Tetrahydrocannabinol ; EVA = Echelle Visuelle Analogique ; MPC = Macronutriments Preference Checklist ; SLIM = Satiety Labeled Intensity Magnitude ; FAACT= Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy questionnaire ; IV = Intraveineux ; EI = Effets Indésirables

APPÉTIT ET/OU POIDS

Auteur principal, année de publication	Design de l'étude, durée de suivi	Population étudiée, taille	Critère de jugement principal et secondaire	Intervention, comparaison principe actif, voie d'administration,	Effets indésirables	Outils d'évaluation	Principaux résultats, Principaux biais
Jatoi et al. 2002,[49]	ECR versus placebo, en double aveugle	Cancer avancé, perte ≥ 2.3 kg les 2 mois précédents et/ou apport calorique < 20 cal/kg ; n = 469	Amélioration de l'appétit et gain de poids ≥ 10 %	Dronabinol + placebo; gélule Acétate de mégestérol (solution buvable) + placebo (gélule) ; Acétate de mégestérol + Dronabinol ;	EI similaires entre les 2 groupes Abandons liés au refus et/ou aux EI : 45 % (Megesterol), 58 % (Dronabinol) et 41 % (placebo)	Questionnaire « North Central Cancer Treatment Group for appetite and weight »; FAACT ; Uniscale 13	Acétate de mégestérol plus efficace que le Dronabinol pour stimuler l'appétit (75% contre 49%) et le poids (10 % contre 3%). Thérapie combinée : résultats non significatifs. Qualité de vie : pas de différence significative pour la dans les 3 groupes

ECR = Essai Contrôlé Randomisé ; CBD = Cannabidiol ; THC = Delta-9-Tetrahydrocannabinol ; EVA = Echelle Visuelle Analogique ; MPC = Macronutriments Preference Checklist ; SLIM = Satiety Labeled Intensity Magnitude ; FAACT= Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy questionnaire ; IV = Intraveineux ; EI = Effets Indésirables

APPÉTIT ET/OU POIDS

Auteur principal, année de publication	Design de l'étude, durée de suivi	Population étudiée, taille	Critère de jugement principal et secondaire	Intervention, comparaison principe actif, voie d'administration,	Effets indésirables	Outils d'évaluation	Principaux résultats, Principaux biais
Strasser et al. 2006, [50]	ECR vs placebo en double aveugle 6 semaines	Cancer avancé, syndrome anorexie-cachexie et perte de poids ≥ 5 % sur 6 mois ; n = 243	Amélioration de l'appétit sur l'échelle EVA et de la qualité de vie à la fin du traitement Critères secondaires : consommation alimentaire dans les 24 h ; nausées ; humeur	(THC 2.5 mg ; CBD 1 mg) ; THC ; placebo ; gélule	Vertiges, nausées/vomissements et dyspnée plus fréquents dans le groupe cannabis vs placebo	EVA pour l'appétit, l'humeur et les nausées quotidiennes ; EORTC QLQ C-30 ; CTCAE	Pas de différence significative entre les 2 groupes pour l'appétit, la qualité de vie et la toxicité vs placebo
Turcott et al. 2018, [51]	ECR vs placebo, en double aveugle Nabilone : 0.5 mg 2 semaines, puis 1 mg pendant 6 semaines	Cancer du poumon avancé non à petites cellules, perte d'appétit ; n = 47	Amélioration de l'appétit, du statut nutritionnel et de la qualité de vie	Nabilone ; placebo ; gélule		FAACT, EVA pour l'appétit, poids, taille, IMC ; PG-SGA ; évaluation des apports alimentaires (programme SNUT) ; EORTC-QLQ ; CTCAE	Pas de différence significative pour l'appétit, les variables anthropométriques et biochimiques entre les 2 groupes. Amélioration significative des apports caloriques, qualité de vie, douleur et insomnie dans le groupe cannabis vs placebo.
Bar-Sela et al. 2019, [52]	Essai clinique	Cancer avancé incurable, espérance de vie ≥ 3 mois, performance status ECOG ≤ 3, perte de poids ≥ 5 % au cours des 2 derniers mois ; n = 24	Gain de poids ≥ 10 % par rapport au début de l'étude	(THC 9.5 mg ; CBD 0.5 mg) ; gélule	EI dose-dépendants EI : 75 % dans le groupe 10 mg vs 23 % dans le groupe 5 mg. Asthénie, vertiges, désorientation, anxiété, hallucination Abandons dus aux EI : 8 %	EORTC QLQ C-30 ; poids, CTCAE	Prise de poids ≥ 10 % pour la moitié des patients, poids stable pour les autres patients. Pas d'amélioration significative du score global de qualité de vie. Amélioration de l'appétit et de l'humeur, réduction de la douleur et de l'asthénie

ECR = Essai Contrôlé Randomisé ; CBD = Cannabidiol ; THC = Delta-9-Tetrahydrocannabinol ; EVA = Echelle Visuelle Analogique ; MPC = Macronutriments Preference Checklist ; SLIM = Satiety Labeled Intensity Magnitude ; FAACT= Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy questionnaire ; IV = Intraveineux ; EI = Effets Indésirables

APPÉTIT ET/OU POIDS

Auteur principal, année de publication	Design de l'étude, durée de suivi	Population étudiée, taille	Critère de jugement principal et secondaire	Intervention, comparaison principe actif, voie d'administration,	Effets indésirables	Outils d'évaluation	Principaux résultats, Principaux biais
Nelson et al. 1994, [53]	Essai clinique Phase II Traitement : 4 semaines	Cancer avancé, anorexie, espérance de vie \geq à 4 semaines ; n =19		Dronabinol ; gélule	Seuls quatre patients ont signalé des EI. Pas de somnolence	Questionnaire subjectif sur l'appétit, la satisfaction et la tolérance du traitement ; mesures anthropométriques	Amélioration de l'appétit sous Dronabinol 3 x 2.5 mg/jour

ECR = Essai Contrôlé Randomisé ; CBD = Cannabidiol ; THC = Delta-9-Tetrahydrocannabinol ; EVA = Echelle Visuelle Analogique ; MPC = Macronutriments Preference Checklist ; SLIM = Satiety Labeled Intensity Magnitude ; FAACT= Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy questionnaire ; IV = Intraveineux ; EI = Effets Indésirables

c) Cannabis thérapeutique et prise en charge des nausées et/ou vomissements induits par les thérapies anti-cancéreuses

- Caractéristiques des études

Deux ECR ont évalué l'efficacité du cannabis thérapeutique sur les nausées et vomissements induits par les anticancéreux [54, 55]. Un ECR s'est intéressé aux nausées et vomissements post radiothérapie [54], le second aux vomissements chimio-induits [55]. Les échantillons variaient de 43 à 65 patients, la période de suivi a été de 5 jours pour une étude [54], et non spécifiée pour l'autre [55].

Le Levonantradol (analogue synthétique du THC) [54] et le Dronabinol [55] ont été administrés per os et comparés à un placebo.

- Évaluation du risque de biais

L'évaluation des risques de biais pour chaque étude sur l'efficacité du cannabis thérapeutique sur la perte d'appétit et/ou de poids a été synthétisée dans les **figures 8 et 9** ci-dessous.

Les études de Heim, Hutcheon et Mc Cabe ont été exclues en raison de leur qualité insuffisante [56, 57, 58]. Les deux ECR ont été classés comme de faible qualité (figure 8), mais été conservés en raison de l'absence d'études de meilleure qualité dans la sélection initiale.

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding/deviations from intended intervention	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selective reporting
Heim	?	?	-	?	?	?
Hutcheon	?	?	-	?	-	?
Lucraft	+	?	-	+	-	?
Mc Cabe	?	?	-	-	-	?
Meiri	?	?	+	?	+	?

Figure 8. Résumé du risque de biais pour chaque ECR évaluant l'efficacité du cannabis thérapeutique dans la gestion des nausées et vomissements induits par les anti-cancéreux.

⊕ Faible risque de biais, ? Risque de biais incertain, ⊖ Haut risque de biais

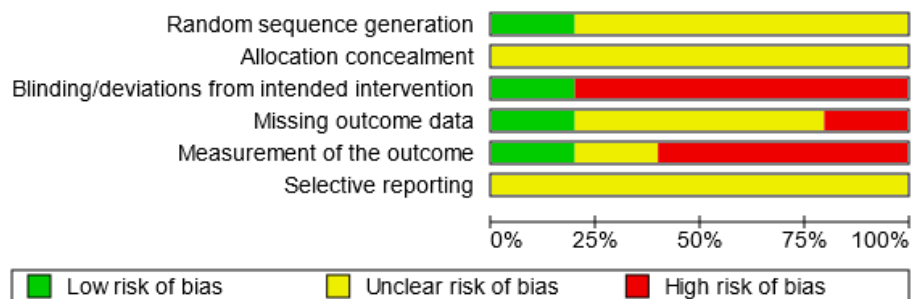


Figure 9. Graphique résumé du risque de biais pour tous les ECR inclus sur l'efficacité du cannabis thérapeutique dans la gestion des nausées/vomissements liés aux anticancéreux

- Résumé des études

Dans un ECR, la fréquence des vomissements 4 à 8 heures post radiothérapie était similaire entre le groupe Levonantradol (0,5 et 0,75 mg) et Chlorpromazine [55]. Le Dronabinol s'est avéré aussi efficace que l'Ondansetron pour prévenir les nausées et vomissements chimio-induits par rapport au placebo. La thérapie combinée n'a pas montré plus d'efficacité que l'Ondansetron ou le Dronabinol seul [56].

Les caractéristiques des différentes études incluses ont été résumées **dans le tableau 4.**

(3) Tableau 4. Cannabis thérapeutique dans la gestion des nausées et/ou vomissements en oncologie palliative

NAUSÉES ET/ OU VOMISSEMENTS							
Nom de l'auteur principal, année de publication	Type d'étude	Population étudiée, taille	Critère de jugement principal	Intervention, Comparaison, principe actif, voie d'administration	Outils d'évaluation	Effets indésirables	Principaux résultats, principaux biais
Lucraft et al. 1982 [54]	ECR, phase II	Patients cancéreux recevant une radiothérapie palliative ; n = 43	Amélioration des nausées/vomissements	Analogue synthétique du CBD (Levonantradol) : 0.5 mg; 0.75 mg ; Chlorpromazine; per os	Entretiens sur les nausées, anorexie, vomissements, et EI.	EI similaires dans les 3 groupes : somnolence, sécheresse buccale	Fréquence des vomissements similaire dans les 3 groupes de traitement. Echantillon trop faible pour conclure à une analyse statistique.
Meiri et al. 2007 [55]	ECR vs placebo, en double aveugle 5 jours	Patients sous chimiothérapie modérément ou hautement émétisante (CINV); n = 64	Réponse totale : absence de nausées et/ou vomissements, EVA des nausées ≤ 5 mm et pas de prise d'antiémétiques de secours Critères secondaires : survenue de nausées /vomissement, qualité de vie	Ondansetron IV + Dexaméthasone per os en pré chimiothérapie. Dronabinol en pré et post chimiothérapie sauf dans le groupe placebo ; Dronabinol seul ; Ondansetron ; Dronabinol + Ondansetron; placebo; gélule	EVA de nausées ; MSDS ; échelle de performance ECOG	Incidence d'EI similaire entre les groupes.	Dronabinol aussi efficace que l'Ondansetron contre les nausées et vomissements chimio-induits vs placebo. Moins de nausées et vomissements observés avec le Dronabinol La thérapie combinée n'a pas montré de supériorité par rapport à l'Ondansetron ou au Dronabinol seul. Étude financée par une entreprise pharmaceutique : conflit d'intérêts

ECR = Essai contrôlé Randomisé ; IM = Intramusculaire ; EI = Effets indésirables ; CINV = Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting ; THC = Δ-9-tétrahydrocannabinol

NAUSÉES ET/ OU VOMISSEMENTS

Nom de l'auteur principal, année de publication	Type d'étude	Population étudiée, taille	Critère de jugement principal	Intervention, Comparaison, principe actif, voie d'administration	Outils d'évaluation	Effets indésirables	Principaux résultats, principaux biais
Heim et al. 1984, [56]	ECR, en cross over	Patients cancéreux, sous chimiothérapie hautement émétisante (CINV), n = 57		THC synthétique (Levonantradol) ; Métoprocloramide ; Voie IM	Questionnaire subjectif sur nausées, vomissements appétit, et survenue d'EI.	Nombreux EI (70%) : somnolence, vertiges, sensation d'ivresse dans le groupe cannabis. EI dose dépendants.	Levonantradol : action antiémétique significativement supérieure au Métoprocloramide. Préférence du Levonantradol exprimée par 50 % des patients. Principaux biais : - -Faible puissance de l'étude - -Biais de suivi : absence de double insu - -Données subjectives
Hutcheon et al. 1983 [57]	ECR, en simple insu	Patients cancéreux, sous chimiothérapie hautement émétisante (CINV), n = 108		Levonantradol (0.5mg, 0.75 mg, 1 mg);Chlorpromazine (25 mg) ; voie IM Avant et après chimiothérapie	Evaluation de l'anorexie, nausées, vomissements et EI par les soignants pendant les 24 h post chimiothérapie ; Questionnaires subjectifs	EI dose-dépendants : 22 %: dysphorie dans le groupe cannabis.	Levonantradol : action antiémétique supérieure au Chlorpromazine Aucun traitement n'a diminué efficacement les vomissements chimio-induits. Principaux biais : - Faible puissance de l'étude - Données subjectives - Perdus de vue
Mc Cabe et al. 1988, [58]	ECR, En cross over	Patients cancéreux, vomissements réfractaires aux antiémétiques standards (CINV), n = 36	Réponse complète : absence totale de nausées et vomissements	THC (gélule) ; Prochlorperazine (comprimé) Avant et après chimiothérapie	Recueil subjectif du nombre, intensité et durée des nausées et vomissements dans un journal	EI : dysphorie	Le THC a réduit les nausées/vomissements chez 65 % des patients, Réponse complète observée pour 25 % des patients Principaux biais : - Faible puissance de l'étude - Données subjectives, aide extérieure pour saisie des données

ECR = Essai contrôlé Randomisé ; IM = Intramusculaire ; EI = Effets indésirables ; CINV = Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting ; THC = Δ-9-tétrahydrocannabinol

Cannabis thérapeutique et prise en charge de la qualité de vie en oncologie palliative

Trois études ont évalué l'efficacité du cannabis thérapeutique sur la qualité de vie en oncologie palliative : 2 ECR [59, 60] et 1 essai clinique non randomisé [61].

Les patients ont présenté un score de détresse symptomatique total (Total Distress Symptom Score, TSDS) $\geq 10/90$ dans deux études [60,61].

Les trois études ont regroupé des patients avec cancer ORL traités par radiothérapie ou chimiothérapie [59], et des patients cancéreux au stade métastatique avec nausées, vomissements et douleurs chimio-induites [60, 61]. Les échantillons variaient de 21 à 3619 patients, et la durée de suivi de 2 à 11 semaines.

Le THC [61], le CBD en monothérapie [60,61] et le Nabilone [59] ont été administrés sous forme de gélules orales [59], ou d'huile [60; 61].

L'Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ) a été utilisé pour évaluer la qualité de vie dans les 3 études.

- Évaluation du risque de biais

L'évaluation des risques de biais pour chaque étude sur l'efficacité du cannabis thérapeutique sur la qualité de vie a été synthétisée dans les **figures 11 et 12** pour les essais randomisés, et dans la **figure 13** pour les essais non randomisés.

Un ECR a été jugé de haute qualité [60], tandis que l'autre présentait une qualité intermédiaire [59] (figures 11 et 12). L'essai clinique non randomisé a été considéré de faible qualité [61].

	Random sequence generation	Allocation concealment	Deviations from intended intervention	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selective reporting
Coté	?	+	?	+	+	?
hardy	+	+	+	?	+	+

Figure 11. Résumé du risque de biais pour chaque ECR évaluant l'efficacité du cannabis thérapeutique sur la qualité de vie chez les patients cancéreux.

⊕ Faible risque de biais, ? Risque de biais incertain, ⊖ Haut risque de biais

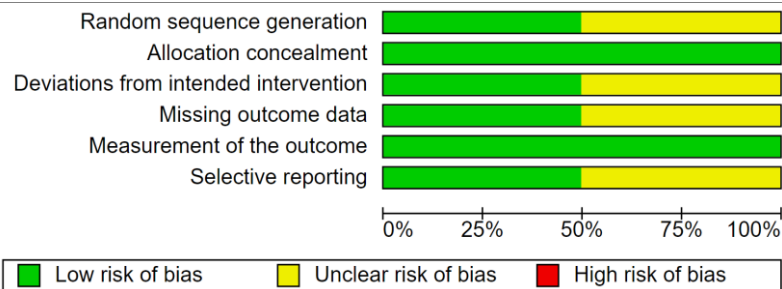


Figure 12. Graphique résumé du risque de biais pour l'ensemble des ECR sur l'efficacité du cannabis thérapeutique sur la qualité de vie chez les patients cancéreux, exprimé en pourcentage

	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions	Bias due to deviations from intended intervention	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of thereported result
Good	?	+	+	+	?	?	+

Figure 13. Résumé du risque de biais pour l'essai clinique non randomisé évaluant l'efficacité du cannabis thérapeutique sur la qualité de vie des patients cancéreux.

- Résumé des études

Côté et al. ont étudié l'efficacité du Nabilone *versus* placebo sur la qualité de vie de 56 patients atteints de cancer ORL sous radiothérapie ou chimiothérapie. Après 7 semaines, aucune amélioration significative n'a été observée sur l'auto-questionnaire EORTC QLQ dans le groupe Nabilone par rapport au placebo ($p = 0,4270$) [59].

Deux études de 144 et 23 patients atteints de cancer avancé avec un score TSDS élevé n'ont montré aucune différence significative dans le score ESAS TSDS entre le début de l'étude et le 14ème jour entre les deux groupes ($p = 0,24$ et $0,11$ respectivement) [60, 61].

Good et al ont rapporté une amélioration significative de l'appétit et de la dépression chez les patients traités par CBD ou THC *versus* placebo [61].

Le résumé des caractéristiques des études incluses a été spécifié dans le **tableau 5** ci-dessous.

(4) Tableau 5. Efficacité du cannabis thérapeutique dans la prise en charge de la qualité de vie en oncologie palliative

QUALITÉ DE VIE							
Auteur principal, date de publication	Type d'étude, durée	Population étudiée, taille	Critère de jugement principal	Intervention, comparaison principe actif, voie d'administration	Outils d'évaluation	El liés au traitement	Principaux résultats, Principaux biais
Côté et al, 2016 [59]	ECR 11 semaines	Cancer ORL sous radiothérapie et/ou chimiothérapie ; n = 56	Gain de 15 points sur l'EORTC à 7 semaines Critères secondaires : EVA de douleur ; prise d'antalgiques; poids ; jours sans alimentation parentérale, questionnaires sur l'appétit, les nausées, la prise d'antiémétiques et la toxicité	Nabilone ; placebo ; per os	EORTC-QLQ-C30 ; EORTC H&N35 ; Questionnaires évaluant l'appétit, les nausées et les EI ; EVA de douleur	EI similaires entre les groupes: somnolence, anxiété, sécheresse buccale	Pas d'amélioration significative de la qualité de vie, la douleur, l'appétit, le poids, l'humeur, le sommeil dans le groupe Nabilone vs placebo
Hardy et al. 2023 [60]	ECR, en double aveugle Titration 2 semaines, traitement : 2 semaines	Cancer avancé, TSDS ≥ 10/90 ; n = 144	Score de détresse symptomatique total ESAS à J+14 (TSDS) Critères secondaires : ESAS TSDS (J7, J21, J28) ; scores de symptômes, dose efficace déterminée par le patient, consommation d'opioïdes, impression globale de changement, score de dépression, anxiété, qualité de vie, EI	Huile de CBD ; placebo	Score ESAS de douleur ; OME ; PGIC ; CGIC ; EORTC QLQ C-15 ; CTCAE	EI similaires dans les 2 groupes, hormis dyspnée : plus fréquente dans le groupe CBD	Pas d'amélioration significative du score de détresse symptomatique totale à la fin de l'étude Pas d'amélioration de l'anxiété, la dépression ou la qualité de vie dans le groupe CBD. Amélioration de toutes les composantes ESAS sans différence entre les groupes

ECR = Essai Contrôlé Randomisé ; EI = Effets Indésirables ; CBD = Cannabidiol ; THC = Delta 9 Tetrahydrocannabinol ; ESAS = Edmonton Symptom Assessment System ; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire ; TSDSD = Total Symptom Distress Score ; PGIC = Physician Global Impression of Change ; OME = Oral Morphine Equivalent ; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events ; CGIC = Clinician Global Impression of Change ; DASS-21 = Depression Anxiety Stress Scale

QUALITÉ DE VIE							
Auteur principal, date de publication	Type d'étude, durée	Population étudiée, taille	Critère de jugement principal	Intervention, comparaison principe actif, voie d'administration	Outils d'évaluation	EI liés au traitement	Principaux résultats, Principaux biais
Good, et al. 2020, [61]	Essai prospectif, ouvert, en deux bras de doses croissantes	Cancer avancé; score TSDS \geq 10/90, score ESAS individuel \geq 3, score performance Karnofsky \geq 30 ; n = 21	Nombre de participants sélectionnés et randomisés ayant fourni des scores TSDS à J14 et 28, changement dans le score TSDS à J14 Critères secondaires : dose de THC/CBD déterminés par le patient ; amélioration score individuel, physique, émotionnel, total.	Huile de CBD ; Huile de THC ;	Score de détresse symptomatique total ESAS TSDS ; PGIC, CGIC, DASS-21, EORTC QLQ C-15	Somnolence	Amélioration significative de l'appétit et de la dépression. Pas de changement significatif du TSDS à J14, de l'anxiété, de la qualité de vie, de la douleur, et de la consommation d'opioïdes.

ECR = Essai Contrôlé Randomisé ; EI = Effets Indésirables ; CBD = Cannabidiol ; THC = Delta 9 Tetrahydrocannabinol ; ESAS = Edmonton Symptom Assessment System ; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire ; TSDSD = Total Symptom Distress Score ; PGIC = Physician Global Impression of Change ; OME = Oral Morphine Equivalent ; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events ; CGIC = Clinician Global Impression of Change ; DASS-21 = Depression Anxiety Stress Scale

D. Caractéristiques des études observationnelles

L'analyse des études observationnelles a permis d'évaluer les effets secondaires de l'utilisation prolongée du cannabis thérapeutique. Les caractéristiques pour chaque étude sont présentées **dans le tableau 6** ci-dessous.

Trois études observationnelles de cohortes prospectives ont été incluses dans l'analyse finale [62, 63, 64], et cinq études ont été exclues pour qualité insuffisante [65, 66, 67, 68, 69].

Deux études ont eu pour critère de jugement principal l'évolution des scores de douleur [62, 64] et une s'est intéressée à la qualité de vie des patients cancéreux [63].

Les effets indésirables les plus fréquents, comparables à ceux des études interventionnelles, ont inclus : somnolence, confusion, vertiges, et sécheresse buccale. Ces effets indésirables ont généralement été dose-dépendants, transitoires et de sévérité modérée.

Les études observationnelles ont présenté plusieurs limites : absence de randomisation (biais de sélection), absence de groupe contrôle (biais de confusion) et biais de classement. Les mesures d'évaluation ont été subjectives et sujettes à un biais de mémorisation.

(5) Tableau 6. Caractéristiques des études observationnelles

Auteur principal, date de publication	Type d'étude, durée	Population étudiée	Critère de jugement principal	Intervention, principe actif, voie d'administration, comparaison	Outils d'évaluation	EI liés au traitement	Principaux résultats, Principaux biais
Aviram et al. 2020 [62]	Cohorte prospective	Cancer métastatique, douleur et /ou nausées/vomissements chimio-induits ; n =108	Intensité moyenne de la douleur hebdomadaire et de la douleur la plus forte plus faible sur l'échelle PNS	Type I : THC dominant ; Type II : CBD dominant ; Type III (THC:CBD) ; Type I : essentiellement inhalation Type II et III : essentiellement huile sublinguale	PNS ; MSAS ; SF-MPQ ; PDI ; EQ5 ; PSQI ; BDI-II ; PCS ; GAD-7	EI similaires dans les groupes : vertiges, hallucinations, anxiété, malaise, asthénie, nausées, mauvais goût ; somnolence, agitation.	Amélioration significative de l'intensité de la douleur, du sommeil, et diminution de la prise d'antalgiques dans les 3 groupes. Traitements à base de CBD aussi efficaces les THC, sauf pour les troubles du sommeil. Principaux biais : - Faible puissance de l'étude - Etude de courte durée - Biais de confusion : absence de groupe contrôle - Biais de mémorisation

EI = Effets indésirables, CBD = Cannabidiol ; THC = Delta 9 Tetrahydrocannabinol ; ESAS = Edmonton Symptom Assessment System ; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events EQ-5ED-5EL = EuroQol 5-Dimension 5-level ; GAD 7 = General Anxiety Disorder 7 ; SQS = ; VAS = Visual Analogue Scale ; MME = Morphine Milligram Equivalents ; MEDD = Morphin Equivalent Daily Dose ; EORTC-QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EVA = Echelle Visuelle Analogique

Bar-Lev Schleider et al. 2018, [63]	Cohorte prospective	Patients avec symptômes liés au cancer; n = 3619	<p>Critère d'efficacité : amélioration modérée ou significative de l'état du patient à 1 et 6 mois.</p> <p>Critère de sécurité : absence d'interruption du traitement ou survenue d'EI graves à 1 et 6 mois.</p>	<p>-Souches <i>indica</i> riches en THC (90 % de patients)</p> <p>-Souches <i>sativa</i> riches en THC (60 % de patients)</p> <p>-1 souche (THC:CBD) : 15 % de patients</p> <p>-Souches CBD avec peu de THC (34 % de patients)</p> <p>Huile per os, inhalation</p>	EVN de douleur ; Echelle Likert de qualité de vie	30 % des patients ont signalé au moins un EI après 6 mois de traitement : vertiges, sécheresse buccale, appétit, somnolence et effet psychoactif	<p>Amélioration significative de la Douleur et qualité de vie à 6 mois :</p> <p>-Douleur sévère à 1 mois : 52,9 % des patients, contre 4,6 % à 6 mois.</p> <p>-Amélioration de la qualité de vie pour 69,5 % des patients à 6 mois</p> <p>Diminution de la consommation d'opioïdes, sédatifs, antipyrétiques, antalgiques, et corticoïdes.</p> <p>Principaux biais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biais de confusion : absence de groupe contrôle - Biais d'attrition (902 décès) - Biais de classement, : données auto-déclaratives - Manque d'informations
Maida et al. 2008, [64]	Cohorte prospective	Douleur cancéreuse sévère réfractaire aux antalgiques ; n = 112	<p>Scores de douleur ESAS ; consommation totale d'équivalents de sulfate de morphine (MSE) entre J0 et J30</p> <p>Critères secondaires : Autres scores de symptômes ESAS ; fréquences des autres traitements utilisés</p>	Nabilone ; Absence de Nabilone	Score ESAS ; échelle de performance de Karnofsky	Bonne tolérance du cannabis, peu d'EI. Vertiges, confusion, somnolence et sécheresse buccale	<p>Réduction significative de la douleur, consommation d'opioïdes, nausées, anxiété et détresse globale dans le groupe traité vs non traités.</p> <p>Plus de de patients sous Nabilone ont arrêté les AINS, la Dexaméthasone et l'Ondansetron</p> <p>Principaux biais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biais de sélection (absence de randomisation)

EI = Effets indésirables, CBD = Cannabidiol ; THC = Delta 9 Tetrahydrocannabinol ; ESAS = Edmonton Symptom Assessment System ; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events EQ-5ED-5EL = EuroQol 5-Dimension 5-level ; GAD 7 = General Anxiety Disorder 7 ; SQS = ; VAS = Visual Analogue Scale ; MME = Morphine Milligram Equivalents ; MEDD = Morphin Equivalent Daily Dose ; EORTC-QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EVA = Echelle Visuelle Analogique

							<ul style="list-style-type: none"> - Biais de classement (simple insu, subjectivité de l'enquêteur) - Biais d'attrition
Bar-Sela et al. 2013 [65]	Cohorte prospective	Patients cancéreux, avant délivrance de la licence autorisant la consommation de cannabis, n = 211	/	/	<p>Questionnaires sur les symptômes (Distress thermometer) et EI (CTCAE)</p> <p>12 % ont arrêté le traitement pour psychose aiguë, crises de colère, vertiges, somnolence, évanouissements, brûlures de gorge, nausées et vomissement.</p> <p>Troubles de mémoire rapportés par les utilisateurs prolongés.</p>	<p>Tous les symptômes nausées, vomissements, troubles de l'humeur, asthénie, perte de poids, anorexie, constipation, fonction sexuelle, troubles du sommeil, prurit et douleur ont connu une amélioration significative sous cannabis</p> <p>Amélioration du score de symptômes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la douleur et baisse de la consommation d'opioïdes chez près de la moitié des patients. <p>Principaux biais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biais de confusion : absence de groupe contrôle - Données subjectives, auto-déclaratives - Manque de données (dosages, type de cannabis) - Perdus de vue (décès : 25 %) - Biais de sélection (seuls les patients consommant du cannabis ont répondu au 	

EI = Effets indésirables, CBD = Cannabidiol ; THC = Delta 9 Tetrahydrocannabinol ; ESAS = Edmonton Symptom Assessment System ; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events EQ-5ED-5EL = EuroQol 5-Dimension 5-level ; GAD 7 = General Anxiety Disorder 7 ; SQS = ; VAS = Visual Analogue Scale ; MME = Morphine Milligram Equivalents ; MEDD = Morphin Equivalent Daily Dose ; EORTC-QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EVA = Echelle Visuelle Analogique

							questionnaire
Nimalan et al. 2022, [66]	Série de cas	Patients cancéreux, recevant cannabis ou dérivés pour, douleur et/ou nausées chimio-induites ; n = 16	Changements dans les mesures qualité de vie, douleur, anxiété, et le score de performance de Karnofsky à 1 et 3 mois par rapport au début de l'étude Critères secondaires: survenue d'EI	Huile de CBD ; huile de THC	EQ-5D-5L, GAD-7, SQS), Pain VAS et le score de performance de Karnofsky	Bonne tolérance, peu d'EI et transitoires.	Pas d'amélioration significative du critère de jugement principal. Biais principaux : - Faible puissance de l'étude - Faible validité externe : résultats non généralisables à la population car absence d'échantillonnage. - Biais des perdus de vue
Pawasarat et al., 2020 [67]	Étude rétrospective	Patients cancéreux, symptômes liés au cancer, n = 232	Douleur physique, émotionnelle totale, consommation d'opioïdes	Cannabis médical, Absence de cannabis médical	ESAS ; MME	/	Amélioration significative de la douleur, symptômes physiques, et le score total ESAS dans les 2 groupes. Amélioration significative du score ESAS émotionnel (dépression et anxiété) dans le groupe cannabis. Majoation du nombre quotidien de doses d'opioïdes nécessaire pour obtenir un soulagement significatif de la douleur équivalent à celui du groupe cannabis. Principaux biais : - Biais de confusion - Biais d'information : manque de données - Données subjectives (ESAS)

EI = Effets indésirables, CBD = Cannabidiol ; THC = Delta 9 Tetrahydrocannabinol ; ESAS = Edmonton Symptom Assessment System ; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events EQ-5ED-5EL = EuroQol 5-Dimension 5-level ; GAD 7 = General Anxiety Disorder 7 ; SQS = ; VAS = Visual Analogue Scale ; MME = Morphine Milligram Equivalents ; MEDD = Morphin Equivalent Daily Dose ; EORTC-QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EVA = Echelle Visuelle Analogique

Pritchard et al., 2019, [68]	Cohorte prospective	Patients cancéreux, en soins palliatifs, n = 83	Changement de la dose journalière équivalente de morphine (MEDD) à J+ 84	THC + opioïdes ; THC seul.	MEDD	/	Manque de puissance pour détecter une différence statistique entre les 2 groupes de traitement Principaux biais : - Faible puissance de l'étude - Biais de confusion - Manque de données
Wongkongdech et al., 2022 [69]	Transversale	Cancer avancé, en soins palliatifs, (PPS ≥ 50), n = 120	Amélioration de la qualité de vie	THC ; (THC : CBD) ; (THC+/- CBD) ; Traitement standard	EORTCQLQ-C30		Scores globaux de qualité de vie du groupe cannabis plus élevés que ceux du groupe traitement standard pour le fonctionnement cognitif et les symptômes de dyspnée -Principaux biais : - Biais de mémorisation - Biais e mesure - Absence d'ordre temporel : impossibilité d'établir un lien de cause à effet - Manque de données

EI = Effets indésirables, CBD = Cannabidiol ; THC = Delta 9 Tetrahydrocannabinol ; ESAS = Edmonton Symptom Assessment System ; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events EQ-5ED-5EL = EuroQol 5-Dimension 5-level ; GAD 7 = General Anxiety Disorder 7 ; SQS = ; VAS = Visual Analogue Scale ; MME = Morphine Milligram Equivalents ; MEDD = Morphin Equivalent Daily Dose ; EORTC-QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EVA = Echelle Visuelle Analogique

IV. DISCUSSION

1. Qualité de preuve des études

Les études comprises dans l'analyse finale ont inclus des ECR de faible puissance, des essais cliniques comparatifs bien menés et des études de cohortes prospectives. Ces recommandations reposent sur un niveau de preuve intermédiaire, basé sur une présomption scientifique (grade 2 (B)) conformément aux recommandations de bonnes pratiques de la HAS.

2. Synthèse des résultats

Cette revue systématique de la littérature a évalué l'efficacité du cannabis thérapeutique sur la douleur, l'appétit/poids, les nausées/vomissements et la qualité de vie en oncologie palliative dans 21 études interventionnelles : sept sur l'efficacité des cannabinoïdes dans la gestion de la douleur cancéreuse (5 ECR et 2 essais cliniques non randomisés), six sur les nausées et/ou vomissements (4 ECR et 2 essais cliniques non randomisés), deux ECR sur la perte d'appétit/poids et trois sur la qualité de vie en oncologie palliative (2 ECR et 1 essai clinique non randomisé). Les effets indésirables ont été évalués dans 3 études observationnelles.

La plupart des études ont été de qualité modérée ou faible et n'ont pas démontré de bénéfices significatifs des cannabinoïdes en oncologie palliative.

Les effets indésirables, principalement somnolence et vertiges, ont été plus fréquents avec le cannabis qu'avec le placebo, bien que transitoires et dose-dépendants.

Le THC, seul ou en association, était le principal cannabinoïde utilisé, parfois avec du CBD pour améliorer l'efficacité et réduire ses effets indésirables.

A. Douleur

La douleur cancéreuse était le principal motif de recours au cannabis thérapeutique. Quatre des cinq ECR n'ont pas montré de différences significatives entre le groupe Nabiximols et placebo pour la gestion de la douleur [38, 39, 40, 41].

Un essai clinique non randomisé a montré une amélioration significative avec Nabiximols *versus* placebo mais seulement quatre patients ont reçu du THC seul et il existait un conflit d'intérêts [43].

Dans une étude, aucune différence significative n'a été observé entre le groupe cannabis et placebo [38].

Par ailleurs, deux autres études ont montré que la qualité de vie s'est améliorée avec le soulagement de la douleur, soulignant leur étroite corrélation [43, 44].

En 2020, une revue systématique n'a pas conclu à un soulagement efficace de la douleur cancéreuse après adjonction de cannabinoïdes aux opioïdes, malgré l'inclusion d'études à faible risque de biais [70]. En 2024, une autre revue systématique a rapporté qu'une telle combinaison ne réduisait pas significativement la consommation d'opioïdes chez les patients cancéreux, se basant uniquement sur des études observationnelles [71].

B. Appétit

Un seul ECR a signalé un bénéfice sur l'appétit avec le cannabis *versus* placebo, mais les résultats reposaient sur des données déclaratives plutôt que sur des mesures objectives [48].

Les deux essais cliniques non randomisés ont signalé des résultats significatifs en faveur du groupe cannabis par rapport au placebo mais manquaient d'un groupe contrôle [52, 53].

Nelson et al. ont observé une stimulation d'appétit pour 13 des 18 patients sous THC. Bar-Sela et al. ont noté une prise de poids d'au moins 10 % chez la moitié des patients recevant une combinaison de THC (9,5 mg) et de CBD (0,5 mg). Il existait un conflit d'intérêts dans cette dernière étude.

Jatoi et al. ont conclu que l'Acétate de mégestérol était plus efficace que le Dronabinol pour l'anorexie liée au cancer, sans bénéfice supplémentaire avec la thérapie combinée. Cependant, cette étude manquait d'un groupe placebo pour évaluer l'efficacité du THC dans cette indication.

Dans l'ensemble, la qualité des preuves disponibles ne permet pas une évaluation convaincante des avantages des cannabinoïdes dans la gestion de l'anorexie et la cachexie cancéreuse.

Deux revues systématiques de 2021 et 2022 ont également souligné le manque de données probantes et la nécessité de recherches supplémentaires sur leur efficacité clinique [72, 73].

C. Nausées, vomissements

Nous avons identifié seulement deux études sur l'efficacité des cannabinoïdes pour les nausées et vomissements chimio-induits [54, 55], malgré leur fréquence élevée [74]. Cependant, en raison de leur faible puissance et de leur qualité insuffisante, aucune analyse statistique concluante n'a pu être réalisée.

En 2015, une méta-analyse de 23 ECR a révélé une amélioration des nausées et vomissements par rapport au placebo, malgré des études de faible puissance et un niveau de preuve limité. Les effets indésirables tels que vertiges, sédation ou confusion étaient fréquents [75].

D. Qualité de vie

L'amélioration de la qualité de vie des patients cancéreux est une priorité en soins palliatifs. Parmi les 18 études interventionnelles sélectionnées, 14 ont évalué ce paramètre à l'aide d'échelles validées (EORTC QLQ C30, PGIC, SGIC et FAACT). Seulement 3 études ont fait de la de la qualité de vie leur critère de jugement principal mais aucune n'a montré de résultat significatif et leur qualité était intermédiaire.

Six études ont observé une amélioration significative du score de qualité de vie comme critère de jugement secondaire.

3. Forces et limites de l'étude

A. Forces

Notre analyse a inclus principalement des ECR en double aveugle, démontrant une rigueur méthodologique. L'inclusion d'essais non randomisés a élargi la recherche et fourni une vision exhaustive des preuves sur l'efficacité du cannabis thérapeutique pour quatre indications en soins palliatifs. En suivant les directives Cochrane pour évaluer les biais, notre étude a fourni une analyse fiable.

B. Limites

L'étude a présenté plusieurs limites, les principales sont les suivantes :

- La méta-analyse n'a pas été possible en raison de l'hétérogénéité des études (types de cancers, variétés de cannabis, posologies, voies d'administrations), leur courte durée et les faibles échantillons.

- Deux évaluateurs ont sélectionné les études indépendamment, mais un seul a lu intégralement les articles et évalué leur biais.
- 17 études sont issues de sources bibliographiques distinctes, ce qui suggère que leurs auteurs ont utilisé des mots-clés différents de ceux répertoriés dans les bases de données.
- Seuls les articles en anglais ou en français ont été inclus. Malgré une recherche exhaustive, certaines études pertinentes pourraient avoir été omises.
- Les essais cliniques non randomisés ont parfois eu des comparateurs mal définis, ce qui a réduit leur niveau de preuve.
- Bien que des échelles validées aient été utilisées (EVN, FAACT, EORTC-QLQ, PGIC, SGIC) pour la douleur et la qualité de vie, leur nature subjective a pu introduire un biais d'information.
- Les effets indésirables des traitements opioïdes, similaires à ceux des cannabinoïdes : somnolence, vertiges, troubles digestifs, sécheresse buccale ont pu biaiser les résultats.
- Enfin, les patients étaient souvent à un stade avancé du cancer. Les décès et les effets indésirables des anticancéreux ont entraîné des pertes de suivi significatives dans des échantillons déjà réduits.

4. Perspectives

Huit études sur l'utilisation du cannabis en oncologie pédiatrique ont été identifiées dans notre sélection initiale. Une revue de la littérature pourrait comparer ces résultats à ceux obtenus dans la population adulte.

Par ailleurs, plusieurs études, y compris en France, étaient en cours lors de notre recherche. Il serait pertinent d'inclure leurs résultats dans notre revue, une fois publiés [76, 77].

Les troubles du sommeil chez les patients cancéreux n'ont pas été étudiés dans notre recherche en raison du manque d'études disponibles. Les recherches futures pourraient explorer le potentiel thérapeutique du cannabis dans cette indication pour une approche plus holistique.

V. Conclusion

Cette revue n'a pas apporté de preuves de haute qualité pour recommander l'utilisation de cannabis thérapeutique en oncologie palliative. Ces résultats sont en accord avec d'autres études et méta-analyses récentes, soulignant le besoin de recherches approfondies pour évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme des cannabinoïdes [78].

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Institut National du Cancer. La vie cinq ans après le cancer, 2018. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Rapport> [Consulté le 6 janvier 2024].
2. ANSM. Dossier thématique. Mise en place de l'expérimentation du cannabis, 2021. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/mise-en-place-de-lexperimentation-du-cannabis-medical> [Consulté le 7 janvier 2024].
3. Pisanti S, Bifulco M. Medical Cannabis : A plurimillennial history of an evergreen. *Journal Cellular Physiology*. 2019;234(6):8342-51.
4. Gouvernement du Québec. Description et composition du cannabis, 2023. Disponible sur : <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/alcool-drogues-jeu/connaitre-les-drogues-et-leurs-effets/cannabis/description-effets-risques-cannabis/description-composition-cannabis> [Consulté le 7 janvier 2024].
5. Atakan Z. Cannabis, a complex plant : different compounds and different effects on individuals. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2012;2(6):241-54.
6. Santé publique France. L'impact du cannabis sur la santé, un point sur les connaissances, 2018 [Consulté le 7 janvier 2024].
7. Bernard Aurélien, Newsweed. 5 découvertes sur le cannabis que l'on doit à Raphaël Mechoulam, 2023. Disponible sur : <https://www.newsweed.fr/5-decouvertes-cannabis-raphael-mechoulam/> [Consulté le 13 mai 2024].
8. Santé publique France. Découvrez notre glossaire sur le cannabis. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr> [Consulté le 7 janv 2024].
9. Caisse primaire d'assurance maladie. Cannabidiol (CBD) non médical : définition et précautions d'utilisation. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/cannabidiol-cbd-non-medical-definition-et-precautions-d-utilisation> [Consulté le 7 janvier 2024].
10. Conseil d'État du 29 décembre 2022. CBD : annulation de l'arrêté interdisant la vente des fleurs et feuilles de cannabis sans propriétés stupéfiantes. Disponible sur : <https://www.conseil-etat.fr/actualites/cbd-annulation-de-l-arrete-interdisant-la-vente-des-fleurs-et-feuilles-de-cannabis-sans-proprietes-stupefiantes>.
11. Tobelem B. Touteleurope.eu. Les législations sur le cannabis dans l'Union européenne Disponible sur : <https://www.touteleurope.eu/societe/les-legislations-sur-le-cannabis-en-europe/> [Consulté le 9 janvier 2024].
12. JustBOB. Où le cannabis est légal aux États-Unis? Disponible sur : <https://www.justbob.fr/cannabis-legal-etats-unis/> [Consulté le 17 mars 2024].
13. Gaudiaut Tristan. Statista Daily Data. Infographie : Les législations sur le cannabis s'assouplissent en Europe, 2024. Disponible sur : <https://fr.statista.com/infographie/22779/carte-pays-europe-statut-legal-cannabis-depenalisation-legalisation> [Consulté le 13 mai 2024].

14. Loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie, et la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses - Article 355-14.
15. Code de la santé publique. Articles R5132-74 à R5132-87, Légifrance. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000027516352/2013-06-08> [Consulté le 9 janvier 2024].
16. HAS. Commission de la transparence, avis 22 octobre 2014 [Consulté le 9 janvier 2024].
17. HAS, ANSM. Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC). Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données. Marinol, 2022 [Consulté le 9 janvier 2024].
18. HAS. Avis d'efficience. Epidiolex (cannabidiol) Dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), en association au Clobazam chez les patients pharmacorésistants de 2 ans et plus, 2020 [Consulté le 9 janvier 2024].
19. Décret n° 2020-1230 du 7 octobre 2020 relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis. Article 1er
20. ANSM. Les structures de références engagées dans l'expérimentation du cannabis médical, 2021. [Consulté le 7 janvier 2024]
21. Ligue contre le cancer. Qu'est-ce que le cancer ? Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/questce-que-le-cancer> [Consulté 9 mai 2024].
22. Institut National du Cancer. Panorama des cancers 2023. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023> [Consulté le 7 janvier 2024].
23. SFAP. Définition des soins palliatifs par l'OMS, 1990. Disponible sur: <https://www.sfap.org/system/files/def-oms.pdf> [Consulté le 10 mars 2024].
24. Davis MP. Cannabinoids for Symptom Management and Cancer Therapy: The Evidence. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14(7):915-22.
25. Likar R, Köstenberger M, Nahler G. [Cannabidiol in cancer treatment]. Schmerz. 2020;34(2):117-22.
26. Mücke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018;9(2):220-34.
27. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. Kinésithérapie, la Revue. 2015;15(157):39-44.
28. National Library of Medicine. PubMed. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?otool=ifrubolib> [Consulté le 9 janvier 2024].

29. Scopus - Document search results. Disponible sur : <https://www.scopus.com> [Consulté le 9 janvier 2024].
30. Cochrane Reviews | Cochrane Library. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/> [Consulté le 9 janvier 2024].
31. Document Search - Web of Science Core Collection. Disponible sur: <https://www-webofscience-com> [Consulté le 9 janvier 2024].
32. HAS. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique, 2013. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201306/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf [Consulté le 9 janvier 2024].
33. Cochrane. RoB2 Tool. A revised Cochrane Risk of bias tool for Randomized trials, 2019. Disponible sur : <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool> [Consulté le 13 mai 2024].
34. Risk of bias tools. ROBINS-I tool, 2016. Disponible sur: <https://www.riskofbias.info/welcome/home/current-version-of-robins-i> [Consulté le 13 mai 2024].
35. Cochrane. Revman, 2022. Disponible sur : <https://revman.cochrane.org> [Consulté le 13 mai 2024].
36. Ottawa. CASP. 12 Questions to help you make sense of cohort study, 2017. Disponible sur : http://docs.wixstatic.com/ugd/dded87_5ad0ece77a3f4fc9bcd3665a7d1fa91f.pdf [Consulté le 13 mai 2024].
37. Zotero | Your personal research assistant. Disponible sur : <https://www.zotero.org/> [Consulté le 16 mai 2024]
38. Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. 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. *British Journal of Pain*. 2017;11(3):119-33.
39. Lichtman A, Lux E, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. 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. *Journal of pain and symptom management*. 2018;55(2):179-+.
40. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Pilot Trial With Extension Using an Oral Mucosal Cannabinoid Extract for Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2014;47(1):166-73.
41. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for Opioid-Treated Cancer Patients With Poorly-Controlled Chronic Pain: A Randomized, Placebo-Controlled, Graded-Dose Trial. *The Journal of Pain*. 2012;13(5):438-49.

42. Staquet M, Gantt C, Machin D. Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1978;23(4):397-401.
43. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. 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. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(2):207-18.
44. Tavhare S, Acharya R, Reddy Rg, Dhiman K. Management of chronic pain with Jalaprakshalana (water-wash) Shodhita (processed) Bhangra (Cannabis sativa L.) in cancer patients with deprived quality of life: An open-label single arm clinical trial. 2019;40(1):34.
45. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. 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. *Journal of Pain and Symptom Management*. févr 2010;39(2):167-79.
46. Noyes R, Brunk SF, Baram DA, Canter A. Analgesic Effect of Delta-9-Tetrahydrocannabinol. *The Journal of Clinical Pharma*. 1975;15(2-3):139-43
47. Noyes R, Brunk SF, Avery DH, Canter A. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharma and Therapeutics*. 1975;18(1):84-9.
48. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol*. 2011;22(9):2086-93.
49. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol Versus Megestrol Acetate Versus Combination Therapy for Cancer-Associated Anorexia: A North Central Cancer Treatment Group Study. *JCO*. 2002;20(2):567-73.
50. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of Orally Administered Cannabis Extract and Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Treating Patients With Cancer-Related Anorexia-Cachexia Syndrome: A Multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial From the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *JCO*. 2006;24(21):3394-400. 50.
51. 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*. 2018;26(9):3029-38.
52. Bar-Sela G, Zalman D, Semenysty V, Ballan E. The Effects of Dosage-Controlled Cannabis Capsules on Cancer-Related Cachexia and Anorexia Syndrome in Advanced Cancer Patients: Pilot Study. *Integr Cancer Ther*. 2019;18:153473541988149.

53. A World Health Organization Demonstration Project, Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F. A Phase II Study of Delta-9-Tetrahydrocannabinol for Appetite Stimulation in Cancer-Associated Anorexia. *Journal of Palliative Care*. 1994;10(1):14-8.
54. Lucraft HH, Palmer MK. Randomised clinical trial of levonantradol and chlorpromazine in the prevention of radiotherapy-induced vomiting. *Clin Radiol*. 1982;33(6):621-2.
55. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23(3):533-43.
56. Heim Manfred E, Queiber W, Altenburg HP. Randomized crossover study of the antiemetic activity of levonantradol and metoclopramide in cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1984;13(2):123-125.
57. Hutcheon AW, Palmer JBD, Soukop M, Cunningham D, McArdle C, Welsh J, et al. A randomised multicentre single blind comparison of a cannabinoid anti-emetic (Levonantradol) with chlorpromazine in patients receiving their first cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*. août 1983;19(8):1087-90.
58. McCabe M, Smith FP, Macdonald JS, Woolley PV, Goldberg D, Schein PS. Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard antiemetic therapy. *Invest New Drugs*. sept 1988;6(3):243-6.
59. Côté M, Trudel M, Wang C, Fortin A. Improving Quality of Life With Nabilone During Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancers: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016;125(4):317-24.
60. Hardy J, Greer R, Huggett G, Kearney A, Gurgenci T, Good P. Phase IIb Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Escalating, Double-Blind Study of Cannabidiol Oil for the Relief of Symptoms in Advanced Cancer (MedCan1-CBD). *J Clin Oncol*. 2023;41(7):1444-52.
61. Good PD, Greer RM, Huggett GE, Hardy JR. An open-label pilot study testing the feasibility of assessing total symptom burden in trials of cannabinoid medications in palliative care. *Journal of Palliative Medicine*. 2020;23(5):650-5.
62. Aviram J, Lewitus GM, Vysotski Y, Uribayev A, Procaccia S, Cohen I, et al. Short-term medical cannabis treatment regimens produced beneficial effects among palliative cancer patients. *Pharmaceuticals*. 2020;13(12):1-16.
63. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Lederman V, Hilou M, Lencovsky O, Betzalel O, et al. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;49:37-43.
64. Maida V, Ennis M, Irani S, Corbo M, Dolzhykov M. Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management : a prospective observational study using propensity scoring. *J Support Oncol*. 2008;6(3):119-24.

65. Bar-Sela G, Vorobeichik M, Drawsheh S, Omer A, Goldberg V, Muller E. The medical necessity for medicinal cannabis: prospective, observational study evaluating the treatment in cancer patients on supportive or palliative care. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2013;2013:510392.
66. Nimalan D, Kawka M, Erridge S, Ergisi M, Harris M, Salazar O, et al. UK Medical Cannabis Registry palliative care patients cohort: initial experience and outcomes. *J Cannabis Res*. 4 janv 2022;4(1):3.
67. Pawasarat IM, Schultz EM, Frisby JC, Mehta S, Angelo MA, Hardy SS, et al. The Efficacy of Medical Marijuana in the Treatment of Cancer-Related Pain. *J Palliat Med*. 2020;23(6):809-16.
68. Pritchard ER, Dayer L, Belz J, Forseth B, Harrington SE, Painter JT. Effect of cannabis on opioid use in patients with cancer receiving palliative care. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2020;60(1):244-7.
69. Wongkongdech R, Pansila N, Nonetoom P, Turnbull N, Wongkongdech A. Symptom Management and Quality of Life of Palliative Cancer Patients After Being Administered with Thai Medicinal Cannabis. *Stud Health Technol Inform*. 29 juin 2022;295:450-3.
70. Boland EG, Bennett MI, Allgar V, Boland JW. Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2020;10(1):14-24.
71. El-Mourad J, Lunghi C, Herrera NP, Zongo A. Dosing of Cannabinoids Associated with an Opioid-Sparing Effect: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *Pain Manag Nurs*. févr 2024;25(1):e8-20.
63. Mazzotti E, Antonini Cappellini GC, Buconovo S, Morese R, Scoppola A, Sebastiani C, et al. Treatment-related side effects and quality of life in cancer patients. *Support Care Cancer*. oct 2012;20(10):2553-7.
75. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015, Issue 11. Art. No.: CD009464.
72. Hammond S, Erridge S, Mangal N, Pacchetti B, Sodergren MH. The Effect of Cannabis-Based Medicine in the Treatment of Cachexia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2021;6(6):474-87.
73. Razmovski-Naumovski V., Lockett T., Amgarth Duff I., R Aagar M. Efficacy of medicinal cannabis for appetite-related symptoms in people with cancer: A systematic review. *Palliative Medicine*. 2022;36(6):912-927
76. Gurgenci T, Hardy J, Huggett G, Foster K, Pelecanos A, Greer R, Philip J, Haywood A, Mendis R, Yates P, Good P. Medicinal Cannabis (MedCan 3): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial to assess THC/CBD (1:20) to relieve symptom burden in patients with cancer-a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2024 May 1;25(1):293.

77. Hardy J, Haywood A, Gogna G, Martin J, Yates P, Greer R, et al. Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: A double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of 1:1 delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). *Trials* . 2020;21(1).

78. Troyer J, Tanco K. Review of the Use of Medicinal Cannabis Products in Palliative Care. *Cancers*. 2024; 16(7):1412.

VII. ANNEXES

1. Médicaments à base de cannabis thérapeutique disposant d'une AMM en France

	Nabiximols (Sativex ®), [16]	Dronabinol (Marinol ®), [17]	Cannabidiol (Epidiolex ®), [18]
Principe(s) actif(s)	THC et CBD	THC synthétique	CBD naturel
Galénique	Spray sublingual	Per os, gélule	Per os, buvable
Indication(s)	En seconde intention pour la spasticité dans la SEP	ATU pour : - Douleurs neuropathiques - Nausées/ vomissements chimio-induits - Patient VIH avec anorexie	Epilepsie pharmacorésistante chez l'enfant
SMR	Faible	-	Important
ASMR	V : inexistant	-	IV : mineur

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

SEP : Sclérose en plaques

VIH : Virus de l'immunodéficience acquise

SMR : Service médical rendu

ASMR : Amélioration du service médical rendu

2. Algorithmes de recherche pour les quatre bases de données : Pubmed, Scopus, Cochrane et Web of sciences.

⇒ L'algorithme de recherche pour interroger Pubmed était le suivant :

```
((cannabis[Tiab] OR cannabinoids[Tiab] OR cannabidiol[Tiab] OR medical marijuana[Tiab]) AND (palliative[Tiab])) AND (cancer[tiab] OR oncology[Tiab] OR neoplasm* [tiab])) OR ((("Neoplasms"[Mesh]) AND ("Palliative Care"[Mesh] OR « supportive care»[Mesh]) AND ((("Medical Marijuana"[Mesh]) OR "Cannabinoids"[Mesh]) OR "Cannabis"[Mesh]))
```

Pour la base de donnée Pubmed, la recherche des résultats a été limitée aux articles qui comportaient les termes choisis dans leur titre, ou leur résumés ([Tiab] : Title/abstract), ou leur mot clefs : [Mesh]

⇒ L'algorithme de recherche pour interroger Scopus était le suivant :

```
TITLE-ABS-KEY (cannabis OR medical AND marijuana OR cbd OR cannabidiol) AND TITLE-ABS-KEY ( palliative OR supportive ) AND TITLE-ABS-KEY ( oncology OR neoplasm OR cancer).
```

Pour la base de données Scopus, la recherche des résultats a été limitée aux articles qui comportaient les termes choisis dans leur titre, ou leur résumé, ou leurs mots clés (« TITLE-ABS-KEY »).

⇒ L'algorithme de recherche pour interroger Cochrane était le suivant :

```
(« Cannabis » OR « medical marijuana » OR « CBD » OR « cannabidiol »):ti,ab,kw AND « palliative »:ti,ab,kw AND (« Cancer » OR « oncology » OR « neoplasms »:ti,ab,kw) OR ((("Medical Marijuana"[Mesh]) OR "Cannabinoids"[Mesh]) OR "Cannabis"[Mesh]) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) AND ("Palliative Care"[Mesh]))
```

Pour la base de données Cochrane, la recherche des résultats a été limitée aux articles qui comportaient les termes choisis dans leur titre, ou leur résumé, ou leurs mots clés (« ti,ab,kw »).

⇒ L'algorithme de recherche pour interroger Web of sciences était le suivant :

```
((TI=((cannabis or medical marijuana or cbd or cannabidiol) and (cancer or neoplasm) and (supportive or palliative)))) OR AB=((cannabis or medical marijuana or cbd or cannabidiol) and (cancer or neoplasm) and (supportive or palliative)))) OR AK=((cannabis or medical marijuana or cbd or cannabidiol) and (cancer or neoplasm) and (supportive or palliative))))
```

3. Outil RoB-2 de la Collaboration Cochrane pour l'évaluation du risque de biais dans les essais contrôlés randomisés

Revised Cochrane risk-of-bias tool for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT)
SHORT VERSION (CRIBSHEET)

Version of 18 March 2021

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Preliminary considerations

Study design

- Individually-randomized parallel-group trial
- Cluster-randomized parallel-group trial
- Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental: Comparator:

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Is the review team's aim for this result...?

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions
- failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- non-adherence to their assigned intervention by trial participants

2

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- Journal article(s)
- Trial protocol
- Statistical analysis plan (SAP)
- Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
- Conference abstract(s) about the trial
- Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- Research ethics application
- Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- Personal communication with trialist
- Personal communication with the sponsor

3

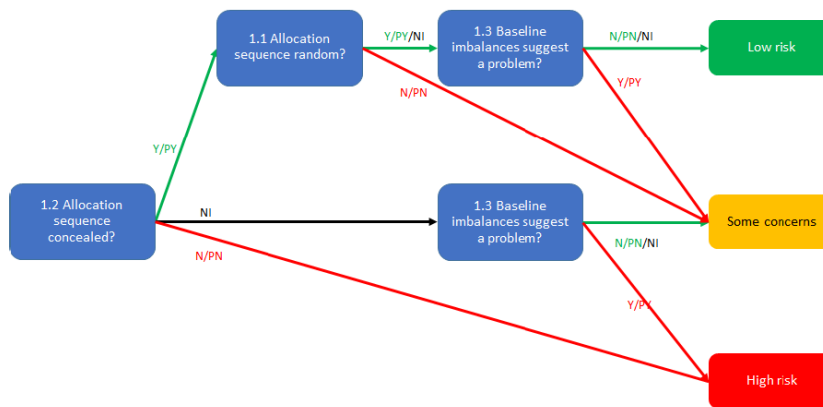
Domain 1a: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Elaboration	Response options
1a.1 Was the allocation sequence random?	Considerations are mostly the same as for individually randomized trials. Answer 'No' for non-random methods that might be seen in cluster-randomized trials, including those based on geography (e.g. clusters near the main research centre allocated to the intervention and those further away to the control).	Y/PY/PN/N/NI
1a.2 Was the allocation sequence concealed until clusters were enrolled and assigned to interventions?	As for individually randomized trials.	Y/PY/PN/N/NI
1a.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	<p><i>Note that differences that are compatible with chance do not lead to a risk of bias.</i></p> <p>Answer 'No' if any observed imbalances are compatible with chance or likely to be because of identification/recruitment bias, which are addressed in domain 1b (see section 3).</p> <p>Imbalances in numbers of clusters or in stratification/ matching/ minimization factors can provide evidence of problems with the randomization process, but such problems are likely to be unusual in cluster-randomized trials. Due to the small numbers of clusters randomized in most cluster-randomized trials, chance imbalances in either cluster or participant characteristics, which can be substantial, are more common than in individually-randomized trials.</p> <p>Answer 'Yes' if there are imbalances that indicate problems with the randomization process, including:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) substantial differences between numbers of clusters between intervention arms, compared with the intended allocation ratio; or (2) a substantial excess in statistically significant differences in baseline cluster characteristics between intervention groups, beyond that expected by chance; or (3) imbalance in one or more baseline measures of outcome variables, that is very unlikely to be due to chance and for which the between-group difference is big enough to result in bias in the intervention effect estimate. <p>Also answer 'Yes' if there are other reasons to suspect that the randomization process was problematic:</p> <ol style="list-style-type: none"> (4) excessive similarity in baseline characteristics that is not compatible with chance. 	Y/PY/PN/N/NI

4

	<p>Answer 'No information' when there is no <i>useful</i> baseline information available (e.g. abstracts, or studies that reported only baseline characteristics of participants in the final analysis).</p> <p>In some circumstances, it may be reasonable to answer "Yes/Probably yes" (rather than "No information") when there is a surprising lack of information on baseline characteristics and when such information could reasonably be expected to be available/reported.</p> <p>The answer to this question should not be used to influence answers to questions 1a.1 or 1a.2. For example, if the trial has large baseline imbalances that are judged to be unlikely to be due to chance or identification/recruitment bias, but authors report adequate randomization methods, questions 1a.1 and 1a.2 should still be answered on the basis of the reported adequate methods, and any concerns about the imbalance should be raised in the answer to the question 1a.3 and reflected in the domain-level risk of bias judgement).</p>	
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

5



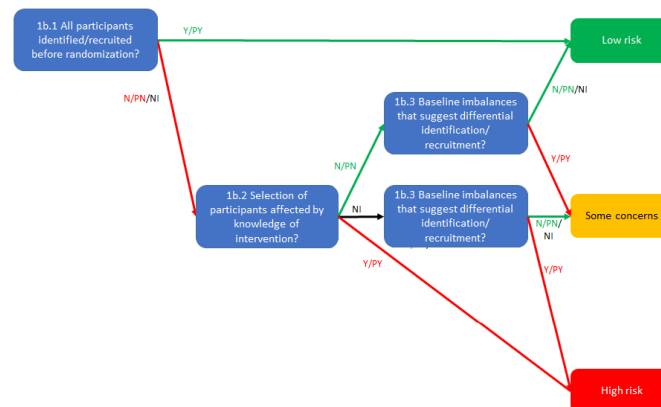
Algorithm for suggested judgement of risk of bias arising from the randomization process

Domain 1b: Risk of bias arising from the timing of identification or recruitment of participants in a cluster-randomized trial

Signalling questions	Elaboration	Response options
1b.1 Were all the individual participants identified and recruited (if appropriate) before randomization of clusters?	<p>Answer 'Yes' if:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) all participants were identified and recruited before the clusters were randomized; or (2) individual participants were not recruited at all but all were identified before randomization. <p>In these cases identification/recruitment bias is not possible.</p> <p>Answer 'No' if:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) some or all participants were identified or recruited after randomization; or (2) there are any clusters in which no participants were recruited (empty clusters). 	Y/PY/PN/N/NI
1b.2 If N/PN/NI to 1b.1: Is it likely that selection of individual participants was affected by knowledge of the intervention assigned to the cluster?	<p>Answer 'Yes' if:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) those recruiting individuals were aware of cluster allocation before recruitment and this is likely, consciously or subconsciously, to have affected recruitment differentially between the intervention groups; (2) some participants were aware of cluster allocation before their recruitment and this is likely to have affected recruitment differentially between the intervention groups; or (3) those identifying potential participants (when recruitment is to take place subsequently) are aware of cluster allocation and are likely, consciously or subconsciously, to have differentially included potential individual participants in different trial groups <p>or those identifying actual participants (when there is no subsequent recruitment) are aware of cluster allocation and are likely consciously or subconsciously, to have differentially included potential individual participants in different trial groups.</p> <p>Answer 'No' if all of the following (as relevant depending on the trial) are unaware of cluster allocation at recruitment:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) those identifying actual participants, (2) those identifying potential participants; (3) those recruiting; and (4) potential participants. 	NA/Y/PY/PN/N/NI

1b.3 Were there baseline imbalances that suggest differential identification or recruitment of individual participants between intervention groups?	As for signalling question 1a.3, imbalances that are compatible with chance should not be interpreted as suggesting differential identification or recruitment of participants. Such imbalances are more common in cluster-randomized trials than imbalances due to problems with randomization. They can be in the numbers of participants recruited into each group or in the characteristics of such individuals.	Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the timing of identification and recruitment of participants?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

8



Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Elaboration	Response options
2.1a Were participants aware that they were in a trial?	In cluster-randomized trials it is possible for participants to know they are receiving an intervention (or even to know that they are in a study) but not to know that they are in a trial. They therefore may not know that another interventions is being compared with theirs or what this other intervention is. This makes it impossible for them to cause deviations from the intended interventions that arise because of the trial context. Answer 'No' if participants are not aware that they are in a study or aware that they are in a study but not that they are in trial.	Y/PY/PN/N/NI

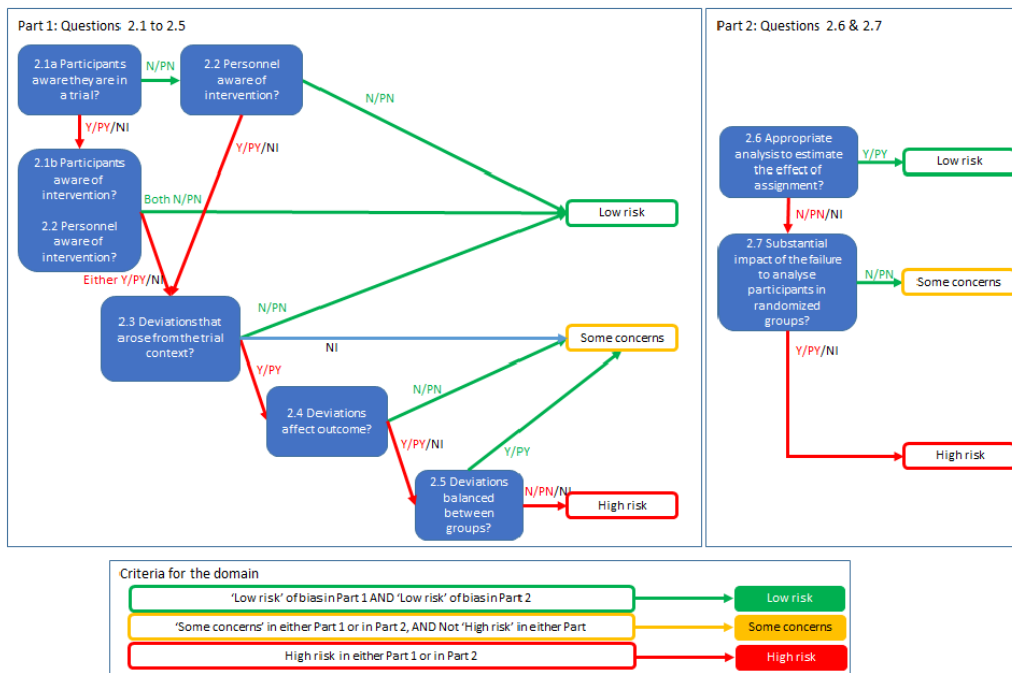
9

2.1b If Y/PY/NI to 2.1a: Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Answer 'Yes' if participants were aware of any part of the assigned intervention during the trial. It is important to consider all parts of the assigned intervention. Note that, for the purposes of the risk of bias tool, participants are defined as those on whom investigators seek to measure the outcome under consideration, and may be patients, the public, health professionals or other cluster staff.	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	If those involved in caring for participants or making decisions about their health care are aware of the assigned intervention, then implementation of the intended intervention, or administration of non-protocol interventions, may differ between the intervention groups. Blinding carers and trial personnel, which is most commonly achieved through use of a placebo, may prevent such differences, but this is rare in cluster randomized trials.	Y/PY/PN/N/NI
2.3. If Y/PY/NI to 2.1b or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	The guidance mostly applies as for individually-randomized trials. Deviations from the intended intervention that arise due to the trial context are rarely reported in cluster-randomized trials and may, in fact, occur rarely. This is likely to be partly because in these trials interventions are often aimed at clusters and cluster staff. These staff may not have the authority to introduce deviations, and if they do, may have less motivation to do so than caregivers or participants in individually randomized trials who are more directly aware of the intervention. In addition, the more complex the intervention, the more difficult it might be practically to identify such deviations. The answer 'No information' will therefore be appropriate in many cases, but 'Probably yes' should be used if it seems likely that such deviations occurred.	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	As for individually-randomized trials.	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	As for individually-randomized trials.	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Answer 'Yes' if all clusters and individuals were analysed according to the groups to which they were assigned. Note that there are various reasons why, in some cluster-randomized trials, it is not possible to identify with certainty the groups to which individuals in the trial were assigned, or whether some individuals change clusters part-way through the trial. If the number of such individuals can reasonably be	Y/PY/PN/N/NI

10

	<p>expected to be very small and unrelated to the individual's assigned group, an analysis that analyses all individuals in the groups to which they were assigned <i>as far as possible</i> should be considered appropriate. When analyses exclude only participants with missing outcome data, these should be considered appropriate with regard to this signalling question: missing outcome data are addressed in a separate domain.</p> <p>Answer 'No' if trial participants were analysed according to the intervention they received, rather than according to the intervention to which they were assigned, or if analyses exclude trial participants or clusters not receiving their assigned intervention., or a stepped wedge trial does not take into account the time trend.</p> <p>Analyses excluding eligible trial participants after randomization should be considered inappropriate, but exclusions of ineligible participants after randomization (when eligibility was not confirmed until after randomization, and could not have been influenced by intervention group assignment) can be considered appropriate.</p>	
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized ?	As for individually randomized trials but bearing in mind that reviewers need to look out for entire clusters analysed in the wrong intervention group as well as individual participants.	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

11



Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

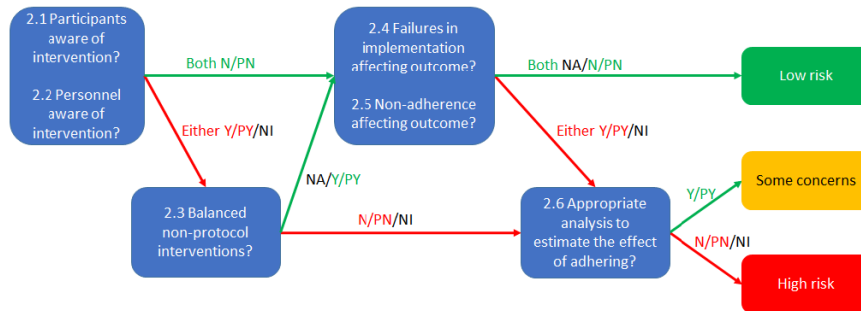
12

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of adhering to intervention)

Signalling questions	Elaboration	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	If participants are aware of their assigned intervention it is more likely that health-related behaviours will differ between the intervention groups. Blinding participants, most commonly through use of a placebo or sham intervention, may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that they knew to be specific to one of the interventions, answer this question 'Yes' or 'Probably yes'.	Y/PY/PN/N/NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	If carers or people delivering the interventions are aware of the assigned intervention then its implementation, or administration of non-protocol interventions, may differ between the intervention groups. Blinding may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that carers or people delivering the interventions knew to be specific to one of the interventions, answer 'Yes' or 'Probably yes'. If randomized allocation was not concealed, then it is likely that carers and people delivering the interventions were aware of participants' assigned intervention during the trial.	Y/PY/PN/N/NI
2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?	Answer 'Yes' if participants were aware of any part of the assigned intervention during the trial. It is important to consider all parts of the assigned intervention. Note that, for the purposes of the risk of bias tool, participants are defined as those on whom investigators seek to measure the outcome under consideration, and may be patients, the public, health professionals or other cluster staff.	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?	If those involved in caring for participants or making decisions about their health care are aware of the assigned intervention, then implementation of the intended intervention, or administration of non-protocol interventions, may differ between the intervention groups. Blinding carers and trial personnel, which is most commonly achieved through use of a placebo, may prevent such differences, but this is rare in cluster randomized trials.	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?	Mostly as for individually-randomized trials. It is important to consider co-interventions at both the individual and cluster level.	NA/Y/PY/PN/N/NI

13

2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	Mostly as for individually-randomized trials. When interventions are multifaceted, it is important to consider all interventions for which implementation failures could have affected the outcome. These include interventions aimed at whole clusters and professionals in clusters, as well as those aimed at individual patients and members of the public.	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



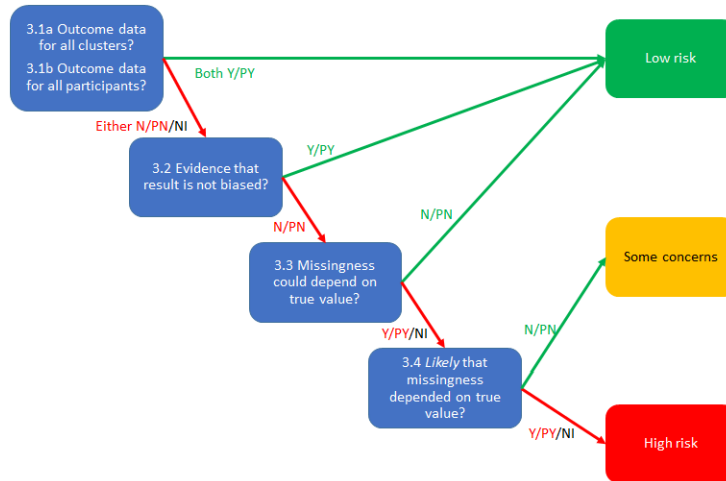
Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of adhering to intervention)

14

Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data

Signalling questions	Elaboration	Response options
3.1a Were data for this outcome available for all clusters that recruited participants?	Note that in some cluster randomized trials there may be some clusters in which no participants are recruited. This can happen only when participants are recruited following randomization and is dealt with in domain 1b. Given that there are usually a relatively small number of clusters in a cluster randomized trial, there is potential for bias in some trials even if only one cluster has no analysable participants.	Y/PY/PN/N/NI
3.1b Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants within clusters?	The issues here are broadly as for individually-randomized trials. In cluster-randomized trials there may be particular complexities when clusters merge, split, or disappear.	Y/PY/PN/N/NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1a or 3.1b: Is there evidence that the result was not biased by missing data?	As for individually-randomized trials.	NA/Y/PY/PN/N
3.3 If N/PN to 3.2 Could missingness in the outcome depend on its true value?	As for individually-randomized trials.	NA/Y/PY/PN/N/NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	As for individually-randomized trials.	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

15



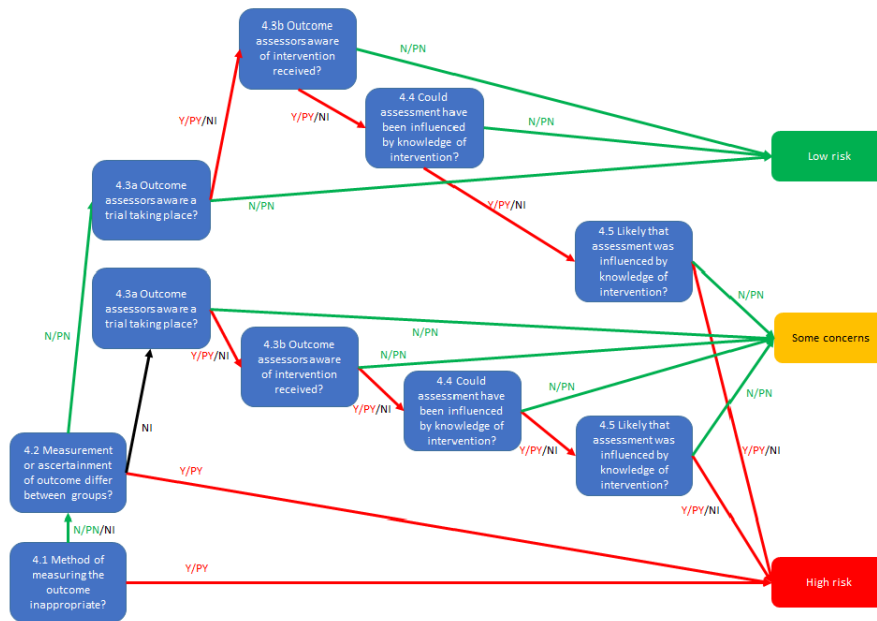
Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to missing outcome data

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Elaboration	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	As for individually randomized trials.	Y/PY/PN/N/NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	As for individually randomized trials.	Y/PY/PN/N/NI
4.3a If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware that a trial was taking place?	This question applies to cluster-randomized trials in which participants report their outcomes themselves, for example in a questionnaire. If they are not aware that they are in a trial then their self-assessment cannot be affected by assignment even if they are aware of the intervention they received.	NA/Y/PY/PN/N/NI
4.3b If Y/PY/NI to 4.3a: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Answer 'No' if outcome assessors were blinded to intervention status. In studies where participants report their outcomes themselves (i.e., participant-reported outcome), the outcome assessor is the study participant. In cases where outcomes are collected using routine data, the the individual who provides the data (usually patients or clinicians)and the individual responsible for extracting the data can be considered as outcome assessors.	NA/Y/PY/PN/N/NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3b: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	As for individually-randomized trials.	NA/Y/PY/PN/N/NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	As for individually-randomized trials.	NA/Y/PY/PN/N/NI

Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

18



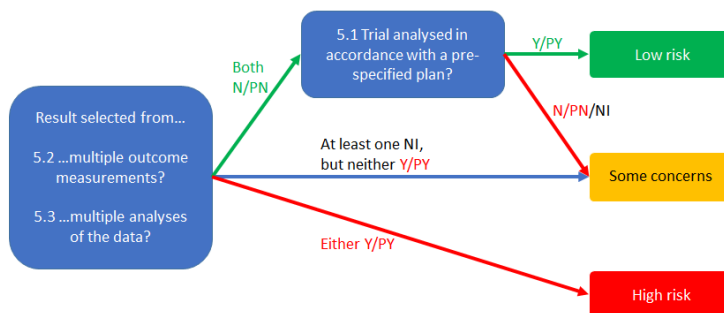
Algorithm for suggested judgement of risk of bias in measurement of the outcome

19

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Elaboration	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	As for individually-randomized trials.	Y/PY/PN/N/NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	As for individually-randomized trials.	Y/PY/PN/N/NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	As for individually-randomized trials.	Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

20



Algorithm for suggested judgement of risk of bias in selection of the reported result

21

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable / NA

Overall risk-of-bias judgement	Criteria
Low risk of bias	The study is judged to be at low risk of bias for all domains for this result.
Some concerns	The study is judged to raise some concerns in at least one domain for this result, but not to be at high risk of bias for any domain.
High risk of bias	The study is judged to be at high risk of bias in at least one domain for this result. Or The study is judged to have some concerns for multiple domains in a way that substantially lowers confidence in the result.

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

4. Outil ROBINS-I pour évaluation du risque de biais des essais cliniques non randomisés

The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool

(version for cohort-type studies)

Developed by: Jonathan AC Sterne, Miguel A Hernán, Barnaby C Reeves, Jelena Savović, Nancy D Berkman, Meera Viswanathan, David Henry, Douglas G Altman, Mohammed T Ansari, Isabelle Boutron, James Carpenter, An-Wen Chan, Rachel Churchill, Asbjørn Hróbjartsson, Jamie Kirkham, Peter Juni, Yoon Loke, Terri Pigott, Craig Ramsay, Deborah Regidor, Hannah Rothstein, Lakhbir Sandhu, Pasqualina Santaguida, Holger J Schünemann, Beverly Shea, Ian Shrier, Peter Tugwell, Lucy Turner, Jeffrey C Valentine, Hugh Waddington, Elizabeth Waters, Penny Whiting and Julian PT Higgins

Version 1 August 2016



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage

Specify the review question

Participants	
Experimental intervention	
Comparator	
Outcomes	

List the confounding domains relevant to all or most studies

--

List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

--

1

ROBINS-I tool (Stage II): For each study

Specify a target randomized trial specific to the study

Design	Individually randomized / Cluster randomized / Matched (e.g. cross-over)
Participants	
Experimental intervention	
Comparator	

Is your aim for this study...?

- to assess the effect of *assignment to intervention*
- to assess the effect of *starting and adhering to intervention*

Specify the outcome

Specify which outcome is being assessed for risk of bias (typically from among those earmarked for the Summary of Findings table). Specify whether this is a proposed benefit or harm of intervention.

--

Specify the numerical result being assessed

In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77)) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

--

2

Preliminary consideration of confounders

Complete a row for each important confounding domain (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as potentially important.

“Important” confounding domains are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention. “Validity” refers to whether the confounding variable or variables fully measure the domain, while “reliability” refers to the precision of the measurement (more measurement error means less reliability).

(i) Confounding domains listed in the review protocol				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional confounding domains relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

* In the context of a particular study, variables can be demonstrated not to be confounders and so not included in the analysis: (a) if they are not predictive of the outcome; (b) if they are not predictive of intervention; or (c) because adjustment makes no or minimal difference to the estimated effect of the primary parameter. Note that “no statistically significant association” is not the same as “not predictive”.

Preliminary consideration of co-interventions

Complete a row for each important co-intervention (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important.

“Important” co-interventions are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention.

(i) Co-interventions listed in the review protocol		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional co-interventions relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

Risk of bias assessment (cohort-type studies)

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Bias domain	Signalling questions	Elaboration	Response options
Bias due to confounding	1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:	In rare situations, such as when studying harms that are very unlikely to be related to factors that influence treatment decisions, no confounding is expected and the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding, equivalent to a fully randomized trial. There is no NI (No information) option for this signalling question.	<u>Y / PY / PN / N</u>
	1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , proceed to question 1.3.	If participants could switch between intervention groups then associations between intervention and outcome may be biased by time-varying confounding. This occurs when prognostic factors influence switches between intended interventions.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	If intervention switches are unrelated to the outcome, for example when the outcome is an unexpected harm, then time-varying confounding will not be present and only control for baseline confounding is required.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	Questions relating to baseline confounding only 1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Appropriate methods to control for measured confounders include stratification, regression, matching, standardization, and inverse probability weighting. They may control for individual variables or for the estimated propensity score. Inverse probability weighting is based on a function of the propensity score. Each method depends on the assumption that there is no unmeasured or residual confounding.	NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI

5

	1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	Appropriate control of confounding requires that the variables adjusted for are valid and reliable measures of the confounding domains. For some topics, a list of valid and reliable measures of confounding domains will be specified in the review protocol but for others such a list may not be available. Study authors may cite references to support the use of a particular measure. If authors control for confounding variables with no indication of their validity or reliability pay attention to the subjectivity of the measure. Subjective measures (e.g. based on self-report) may have lower validity and reliability than objective measures such as lab findings.	NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
	1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	Controlling for post-intervention variables that are affected by intervention is not appropriate. Controlling for mediating variables estimates the direct effect of intervention and may introduce bias. Controlling for common effects of intervention and outcome introduces bias.	NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
	Questions relating to baseline and time-varying confounding 1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that adjusted for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	Adjustment for time-varying confounding is necessary to estimate the effect of starting and adhering to intervention, in both randomized trials and NRSI. Appropriate methods include those based on inverse probability weighting. Standard regression models that include time-updated confounders may be problematic if time-varying confounding is present.	NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
	1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were adjusted for measured validly and reliably by the variables available in this study?	See 1.5 above.	NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 1.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?	Can the true effect estimate be predicted to be greater or less than the estimated effect in the study because one or more of the important confounding domains was not controlled for? Answering this question will be based on expert knowledge and results in other studies and therefore can only be completed after all of the studies in the body of evidence have been reviewed. Consider the potential effect of each of the unmeasured domains and whether all important confounding domains not controlled for in the analysis would be likely to change the estimate in the same direction, or if one important confounding domain that was not controlled for in the analysis is likely to have a dominant impact.	Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable	

6

Bias in selection of participants into the study	2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	This domain is concerned only with selection into the study based on participant characteristics observed <i>after</i> the start of intervention. Selection based on characteristics observed <i>before</i> the start of intervention can be addressed by controlling for imbalances between experimental intervention and comparator groups in baseline characteristics that are prognostic for the outcome (baseline confounding). Selection bias occurs when selection is related to an effect of either intervention or a cause of intervention and an effect of either the outcome or a cause of the outcome. Therefore, the result is at risk of selection bias if selection into the study is related to both the intervention and the outcome.	Y / PY / PN / N / NI NA / Y / PY / PN / N / NI NA / Y / PY / PN / N / NI
	2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention? 2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		
	2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	If participants are not followed from the start of the intervention then a period of follow up has been excluded, and individuals who experienced the outcome soon after intervention will be missing from analyses. This problem may occur when prevalent, rather than new (incident), users of the intervention are included in analyses.	Y / PY / PN / N / NI
	2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	It is in principle possible to correct for selection biases, for example by using inverse probability weights to create a pseudo-population in which the selection bias has been removed, or by modelling the distributions of the missing participants or follow up times and outcome events and including them using missing data methodology. However such methods are rarely used and the answer to this question will usually be "No".	NA / Y / PY / PN / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 1.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.		

7

Bias in classification of interventions	3.1 Were intervention groups clearly defined?	A pre-requisite for an appropriate comparison of interventions is that the interventions are well defined. Ambiguity in the definition may lead to bias in the classification of participants. For individual-level interventions, criteria for considering individuals to have received each intervention should be clear and explicit, covering issues such as type, setting, dose, frequency, intensity and/or timing of intervention. For population-level interventions (e.g. measures to control air pollution), the question relates to whether the population is clearly defined, and the answer is likely to be 'Yes'.	Y / PY / PN / N / NI
	3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	In general, if information about interventions received is available from sources that could not have been affected by subsequent outcomes, then differential misclassification of intervention status is unlikely. Collection of the information at the time of the intervention makes it easier to avoid such misclassification. For population-level interventions (e.g. measures to control air pollution), the answer to this question is likely to be 'Yes'.	Y / PY / PN / N / NI
	3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	Collection of the information at the time of the intervention may not be sufficient to avoid bias. The way in which the data are collected for the purposes of the NRSI should also avoid misclassification.	Y / PY / PN / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 1.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
	Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes or interventions?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	

8

Bias due to deviations from intended interventions	<p>If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2</p> <p>4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?</p>	<p>Deviations that happen in usual practice following the intervention (for example, cessation of a drug intervention because of acute toxicity) are part of the intended intervention and therefore do not lead to bias in the effect of assignment to intervention.</p> <p>Deviations may arise due to expectations of a difference between intervention and comparator (for example because participants feel unlucky to have been assigned to the comparator group and therefore seek the active intervention, or components of it, or other interventions). Such deviations are not part of usual practice, so may lead to biased effect estimates. However these are not expected in observational studies of individuals in routine care.</p>	Y / PY / PN / N / NI
	<p>4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?</p>	<p>Deviations from intended interventions that do not reflect usual practice will be important if they affect the outcome, but not otherwise. Furthermore, bias will arise only if there is imbalance in the deviations across the two groups.</p>	NA / Y / PY / PN / N / NI
	<p>If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6</p>		
	<p>4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?</p>	<p>Risk of bias will be higher if unplanned co-interventions were implemented in a way that would bias the estimated effect of intervention. Co-interventions will be important if they affect the outcome, but not otherwise. Bias will arise only if there is imbalance in such co-interventions between the intervention groups. Consider the co-interventions, including any pre-specified co-interventions, that are likely to affect the outcome and to have been administered in this study. Consider whether these co-interventions are balanced between intervention groups.</p>	Y / PY / PN / N / NI
	<p>4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?</p>	<p>Risk of bias will be higher if the intervention was not implemented as intended by, for example, the health care professionals delivering care during the trial. Consider whether implementation of the intervention was successful for most participants.</p>	Y / PY / PN / N / NI
<p>4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?</p>	<p>Risk of bias will be higher if participants did not adhere to the intervention as intended. Lack of adherence includes imperfect compliance, cessation of intervention, crossovers to the comparator intervention and switches to another active intervention. Consider available information on the proportion of study participants who continued with their assigned</p>	Y / PY / PN / N / NI	

9

	<p>intervention throughout follow up, and answer 'No' or 'Probably No' if this proportion is high enough to raise concerns. Answer 'Yes' for studies of interventions that are administered once, so that imperfect adherence is not possible.</p> <p>We distinguish between analyses where follow-up time after interventions switches (including cessation of intervention) is assigned to (1) the new intervention or (2) the original intervention. (1) is addressed under time-varying confounding, and should not be considered further here.</p>	
<p>4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?</p>	<p>It is possible to conduct an analysis that corrects for some types of deviation from the intended intervention. Examples of appropriate analysis strategies include inverse probability weighting or instrumental variable estimation. It is possible that a paper reports such an analysis without reporting information on the deviations from intended intervention, but it would be hard to judge such an analysis to be appropriate in the absence of such information. Specialist advice may be needed to assess studies that used these approaches.</p> <p>If everyone in one group received a co-intervention, adjustments cannot be made to overcome this.</p>	NA / Y / PY / PN / N / NI
<p>Risk of bias judgement</p> <p>Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?</p>	<p>See Table 2</p> <p>If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.</p>	

10

Bias due to missing data	5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	“Nearly all” should be interpreted as “enough to be confident of the findings”, and a suitable proportion depends on the context. In some situations, availability of data from 95% (or possibly 90%) of the participants may be sufficient, providing that events of interest are reasonably common in both intervention groups. One aspect of this is that review authors would ideally try and locate an analysis plan for the study.	Y / PY / PN / N / NI
	5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	Missing intervention status may be a problem. This requires that the <i>intended</i> study sample is clear, which it may not be in practice.	Y / PY / PN / N / NI
	5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	This question relates particularly to participants excluded from the analysis because of missing information on confounders that were controlled for in the analysis.	Y / PY / PN / N / NI
	5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	This aims to elicit whether either (i) differential proportion of missing observations or (ii) differences in reasons for missing observations could substantially impact on our ability to answer the question being addressed. “Similar” includes some minor degree of discrepancy across intervention groups as expected by chance.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	Evidence for robustness may come from how missing data were handled in the analysis and whether sensitivity analyses were performed by the investigators, or occasionally from additional analyses performed by the systematic reviewers. It is important to assess whether assumptions employed in analyses are clear and plausible. Both content knowledge and statistical expertise will often be required for this. For instance, use of a statistical method such as multiple imputation does not guarantee an appropriate answer. Review authors should seek naïve (complete-case) analyses for comparison, and clear differences between complete-case and multiple imputation-based findings should lead to careful assessment of the validity of the methods used.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 2	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

11

Bias in measurement of outcomes	6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Some outcome measures involve negligible assessor judgment, e.g. all-cause mortality or non-repeatable automated laboratory assessments. Risk of bias due to measurement of these outcomes would be expected to be low.	Y / PY / PN / N / NI
	6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	If outcome assessors were blinded to intervention status, the answer to this question would be ‘No’. In other situations, outcome assessors may be unaware of the interventions being received by participants despite there being no active blinding by the study investigators; the answer this question would then also be ‘No’. In studies where participants report their outcomes themselves, for example in a questionnaire, the outcome assessor is the study participant. In an observational study, the answer to this question will usually be ‘Yes’ when the participants report their outcomes themselves.	Y / PY / PN / N / NI
	6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Comparable assessment methods (i.e. data collection) would involve the same outcome detection methods and thresholds, same time point, same definition, and same measurements.	Y / PY / PN / N / NI
	6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	This question refers to differential misclassification of outcomes. Systematic errors in measuring the outcome, if present, could cause bias if they are related to intervention or to a confounder of the intervention-outcome relationship. This will usually be due either to outcome assessors being aware of the intervention received or to non-comparability of outcome assessment methods, but there are examples of differential misclassification arising despite these controls being in place.	Y / PY / PN / N / NI
		Risk of bias judgement	See Table 2
	Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

12

Bias in selection of the reported result	Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
	7.1 ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?	For a specified outcome domain, it is possible to generate multiple effect estimates for different measurements. If multiple measurements were made, but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
	7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	Because of the limitations of using data from non-randomized studies for analyses of effectiveness (need to control confounding, substantial missing data, etc), analysts may implement different analytic methods to address these limitations. Examples include unadjusted and adjusted models; use of final value vs change from baseline vs analysis of covariance; different transformations of variables; a continuously scaled outcome converted to categorical data with different cut-points; different sets of covariates used for adjustment; and different analytic strategies for dealing with missing data. Application of such methods generates multiple estimates of the effect of the intervention versus the comparator on the outcome. If the analyst does not pre-specify the methods to be applied, and multiple estimates are generated but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
	7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	Particularly with large cohorts often available from routine data sources, it is possible to generate multiple effect estimates for different subgroups or simply to omit varying proportions of the original cohort. If multiple estimates are generated but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 2	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	

13

Overall bias	Risk of bias judgement	See Table 3.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

14

Table 1. Reaching risk of bias judgements in ROBINS-I: pre-intervention and at-intervention domains

Judgement	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions
Low risk of bias (the study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain)	No confounding expected.	(i) All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; <i>and</i> (ii) For each participant, start of follow up and start of intervention coincided.	(i) Intervention status is well defined; <i>and</i> (ii) Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention.
Moderate risk of bias (the study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial):	(i) Confounding expected, all known important confounding domains appropriately measured and controlled for; <i>and</i> (ii) Reliability and validity of measurement of important domains were sufficient, such that we do not expect serious residual confounding.	(i) Selection into the study may have been related to intervention and outcome; <i>and</i> The authors used appropriate methods to adjust for the selection bias; <i>or</i> (ii) Start of follow up and start of intervention do not coincide for all participants; <i>and</i> (a) the proportion of participants for which this was the case was too low to induce important bias; <i>or</i> (b) the authors used appropriate methods to adjust for the selection bias; <i>or</i> (c) the review authors are confident that the rate (hazard) ratio for the effect of intervention remains constant over time.	(i) Intervention status is well defined; <i>and</i> (ii) Some aspects of the assignments of intervention status were determined retrospectively.
Serious risk of bias (the study has some important problems);	(i) At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for; <i>or</i> (ii) Reliability or validity of measurement of an important domain was low enough that we expect serious residual confounding.	(i) Selection into the study was related (but not very strongly) to intervention and outcome; <i>and</i> This could not be adjusted for in analyses; <i>or</i> (ii) Start of follow up and start of intervention do not coincide; <i>and</i> A potentially important amount of follow-up time is missing from analyses; <i>and</i> The rate ratio is not constant over time.	(i) Intervention status is not well defined; <i>or</i> (ii) Major aspects of the assignments of intervention status were determined in a way that could have been affected by knowledge of the outcome.
Critical risk of bias (the study is too problematic to provide any useful evidence on the effects of intervention);	(i) Confounding inherently not controllable <i>or</i> (ii) The use of negative controls strongly suggests unmeasured confounding.	(i) Selection into the study was very strongly related to intervention and outcome; <i>and</i> This could not be adjusted for in analyses; <i>or</i> (ii) A substantial amount of follow-up time is likely to be missing from analyses; <i>and</i> The rate ratio is not constant over time.	(Unusual) An extremely high amount of misclassification of intervention status, e.g. because of unusually strong recall biases.
No information on which to base a judgement about risk of bias for this domain.	No information on whether confounding might be present.	No information is reported about selection of participants into the study or whether start of follow up and start of intervention coincide.	No definition of the intervention or no explanation of the source of information about intervention status is reported.



Table 2. Reaching risk of bias judgements in ROBINS-I: post-intervention domains

Judgement	Bias due to deviations from intended intervention	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result
<u>Low risk of bias</u> (the study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain)	<p>Effect of assignment to intervention: (i) Any deviations from intended intervention reflected usual practice; or (ii) Any deviations from usual practice were unlikely to impact on the outcome.</p> <p>Effect of starting and adhering to intervention: The important co-interventions were balanced across intervention groups, and there were no deviations from the intended interventions (in terms of implementation or adherence) that were likely to impact on the outcome.</p>	<p>(i) Data were reasonably complete; or (ii) Proportions of and reasons for missing participants were similar across intervention groups; or (iii) The analysis addressed missing data and is likely to have removed any risk of bias.</p>	<p>(i) The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; and (ii) The outcome measure was unlikely to be influenced by knowledge of the intervention received by study participants (i.e. is objective) or the outcome assessors were unaware of the intervention received by study participants; and (iii) Any error in measuring the outcome is unrelated to intervention status.</p>	<p>There is clear evidence (usually through examination of a pre-registered protocol or statistical analysis plan) that all reported results correspond to all intended outcomes, analyses and sub-cohorts.</p>

17

<u>Moderate risk of bias</u> (the study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial):	<p>Effect of assignment to intervention: There were deviations from usual practice, but their impact on the outcome is expected to be slight.</p> <p>Effect of starting and adhering to intervention: (i) There were deviations from intended intervention, but their impact on the outcome is expected to be slight. or (ii) The important co-interventions were not balanced across intervention groups, or there were deviations from the intended interventions (in terms of implementation and/or adherence) that were likely to impact on the outcome; and The analysis was appropriate to estimate the effect of starting and adhering to intervention, allowing for deviations (in terms of implementation, adherence and co-intervention) that were likely to impact on the outcome.</p>	<p>(i) Proportions of and reasons for missing participants differ slightly across intervention groups; and (ii) The analysis is unlikely to have removed the risk of bias arising from the missing data.</p>	<p>(i) The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; and (ii) The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and (iii) Any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status.</p>	<p>(i) The outcome measurements and analyses are consistent with an <i>a priori</i> plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; and (ii) There is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and (iii) There is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results.</p>
---	---	--	--	--

18

<p><u>Serious risk of bias</u> (the study has some important problems);</p>	<p>Effect of assignment to intervention: There were deviations from usual practice that were unbalanced between the intervention groups and likely to have affected the outcome.</p> <p>Effect of starting and adhering to intervention: (i) The important co-interventions were not balanced across intervention groups, or there were deviations from the intended interventions (in terms of implementation and/or adherence) that were likely to impact on the outcome; <i>and</i> (ii) The analysis was not appropriate to estimate the effect of starting and adhering to intervention, allowing for deviations (in terms of implementation, adherence and co-intervention) that were likely to impact on the outcome.</p>	<p>(i) Proportions of missing participants differ substantially across interventions; <i>or</i> Reasons for missingness differ substantially across interventions; <i>and</i> (ii) The analysis is unlikely to have removed the risk of bias arising from the missing data; <i>or</i> Missing data were addressed inappropriately in the analysis; <i>or</i> The nature of the missing data means that the risk of bias cannot be removed through appropriate analysis.</p>	<p>(i) The methods of outcome assessment were not comparable across intervention groups; <i>or</i> (ii) The outcome measure was subjective (i.e. vulnerable to influence by knowledge of the intervention received by study participants); <i>and</i> The outcome was assessed by assessors aware of the intervention received by study participants; <i>or</i> (iii) Error in measuring the outcome was related to intervention status.</p>	<p>(i) Outcomes are defined in different ways in the methods and results sections, or in different publications of the study; <i>or</i> (ii) There is a high risk of selective reporting from among multiple analyses; <i>or</i> (iii) The cohort or subgroup is selected from a larger study for analysis and appears to be reported on the basis of the results.</p>
---	--	---	--	--

<p><u>Critical risk of bias</u> (the study is too problematic to provide any useful evidence on the effects of intervention);</p>	<p>Effect of assignment to intervention: There were substantial deviations from usual practice that were unbalanced between the intervention groups and likely to have affected the outcome.</p> <p>Effect of starting and adhering to intervention: (i) There were substantial imbalances in important co-interventions across intervention groups, or there were substantial deviations from the intended interventions (in terms of implementation and/or adherence) that were likely to impact on the outcome; <i>and</i> (ii) The analysis was not appropriate to estimate the effect of starting and adhering to intervention, allowing for deviations (in terms of implementation, adherence and co-intervention) that were likely to impact on the outcome.</p>	<p>(i) (Unusual) There were critical differences between interventions in participants with missing data; <i>and</i> (ii) Missing data were not, or could not, be addressed through appropriate analysis.</p>	<p>The methods of outcome assessment were so different that they cannot reasonably be compared across intervention groups.</p>	<p>(i) There is evidence or strong suspicion of selective reporting of results; <i>and</i> (ii) The unreported results are likely to be substantially different from the reported results.</p>
---	---	---	--	--

No information on which to base a judgement about risk of bias for this domain.	No information is reported on whether there is deviation from the intended intervention.	No information is reported about missing data or the potential for data to be missing.	No information is reported about the methods of outcome assessment.	There is too little information to make a judgement (for example, if only an abstract is available for the study).
---	--	--	---	--



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

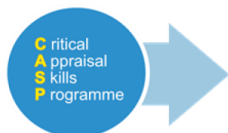
Table 3. Interpretation of domain-level and overall risk of bias judgements in ROBINS-I

Judgement	Within each domain	Across domains	Criterion
Low risk of bias	The study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain	The study is comparable to a well-performed randomized trial	The study is judged to be at low risk of bias for all domains .
Moderate risk of bias	The study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial	The study provides sound evidence for a non-randomized study but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial	The study is judged to be at low or moderate risk of bias for all domains .
Serious risk of bias	the study has some important problems in this domain	The study has some important problems	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain.
Critical risk of bias	the study is too problematic in this domain to provide any useful evidence on the effects of intervention	The study is too problematic to provide any useful evidence and should not be included in any synthesis	The study is judged to be at critical risk of bias in at least one domain .
No information	No information on which to base a judgement about risk of bias for this domain	No information on which to base a judgement about risk of bias	There is no clear indication that the study is at serious or critical risk of bias <i>and</i> there is a lack of information in one or more key domains of bias (<i>a judgement is required for this</i>).



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

5. Outil CASP (Critical Appraisal Skills Programme) pour évaluation du risque de biais des études observationnelles



12 questions to help you make sense of cohort study

How to use this appraisal tool

Three broad issues need to be considered when appraising a cohort study:

- Are the results of the study valid? (Section A)
- What are the results? (Section B)
- Will the results help locally? (Section C)

The 12 questions on the following pages are designed to help you think about these issues systematically. The first two questions are screening questions and can be answered quickly. If the answer to both is “yes”, it is worth proceeding with the remaining questions.

There is some degree of overlap between the questions, you are asked to record a “yes”, “no” or “can’t tell” to most of the questions. A number of italicised prompts are given after each question. These are designed to remind you why the question is important. Record your reasons for your answers in the spaces provided.

These checklists were designed to be used as educational pedagogic tools, as part of a workshop setting, therefore we do not suggest a scoring system. The core CASP checklists (randomised controlled trial & systematic review) were based on JAMA 'Users' guides to the medical literature 1994 (adapted from Guyatt GH, Sackett DL, and Cook DJ), and piloted with health care practitioners.

For each new checklist a group of experts were assembled to develop and pilot the checklist and the workshop format with which it would be used. Over the years overall adjustments have been made to the format, but a recent survey of checklist users reiterated that the basic format continues to be useful and appropriate.

Referencing: we recommend using the Harvard style citation, i.e.:

Critical Appraisal Skills Programme (2017). CASP (insert name of checklist i.e. Cohort Study) Checklist. [online] Available at: *URL*. Accessed: *Date Accessed*.

©CASP this work is licensed under the Creative Commons Attribution – Non Commercial-Share A like. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/> www.casp-uk.net

(A) Are the results of the study valid?

Screening Questions

1. Did the study address a clearly focused issue?

Yes Can't tell No

HINT: A question can be 'focused' in terms of

- The population studied
- The risk factors studied
- The outcomes considered
- Is it clear whether the study tried to detect a beneficial or harmful effect?

2. Was the cohort recruited in an acceptable way?

Yes Can't tell No

HINT: Look for selection bias which might compromise the generalisability of the findings:

- Was the cohort representative of a defined population?
- Was there something special about the cohort?
- Was everybody included who should have been included?

Is it worth continuing?



Detailed questions

3. Was the exposure accurately measured to minimise bias?

Yes Can't tell No

HINT: Look for measurement or classification bias:

- Did they use subjective or objective measurements?
- Do the measurements truly reflect what you want them to (have they been validated)?
- Were all the subjects classified into exposure groups using the same procedure?

4. Was the outcome accurately measured to

Yes Can't tell No

minimise bias?

HINT: Look for measurement or classification bias:

- Did they use subjective or objective measurements?
- Do the measures truly reflect what you want them to (have they been validated)?
- Has a reliable system been established for detecting all the cases (for measuring disease occurrence)?
- Were the measurement methods similar in the different groups?
- Were the subjects and/or the outcome assessor blinded to exposure (does this matter)?

5. (a) Have the authors identified all important confounding factors?

Yes Can't tell No

List the ones you think might be important, that the author missed.

(b) Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis?

Yes Can't tell No

HINT: Look for restriction in design, and techniques e.g. modelling, stratified-, regression-, or sensitivity analysis to correct, control or adjust for confounding factors

6. (a) Was the follow up of subjects complete enough?

Yes Can't tell No

(b) Was the follow up of subjects long enough?

Yes Can't tell No

HINT: Consider

- The good or bad effects should have had long enough

to reveal themselves

- The persons that are lost to follow-up may have different outcomes than those available for assessment
- In an open or dynamic cohort, was there anything special about the outcome of the people leaving, or the exposure of the people entering the cohort?

(B) What are the results?

7. What are the results of this study?

HINT: Consider

- What are the bottom line results?
- Have they reported the rate or the proportion between the exposed/unexposed, the ratio/the rate difference?
- How strong is the association between exposure and outcome (RR,)?
- What is the absolute risk reduction (ARR)?

8. How precise are the results?

HINT: Look for the range of the confidence intervals, if given.

9. Do you believe the results?

Yes Can't tell No

HINT: Consider

- Big effect is hard to ignore!
- Can it be due to bias, chance or confounding?
- Are the design and methods of this study sufficiently flawed to make the results unreliable?
- Bradford Hills criteria (e.g. time sequence, dose-response gradient, biological plausibility, consistency)

(C) Will the results help locally?

10. Can the results be applied to the local population?

Yes

Can't tell

No

HINT: Consider whether

- A cohort study was the appropriate method to answer this question
- The subjects covered in this study could be sufficiently different from your population to cause concern
- Your local setting is likely to differ much from that of the study
- You can quantify the local benefits and harms

11. Do the results of this study fit with other available evidence?

Yes

Can't tell

No

12. What are the implications of this study for practice?

HINT: Consider

- One observational study rarely provides sufficiently robust evidence to recommend changes to clinical practice or within health policy decision making
- For certain questions observational studies provide the only evidence
- Recommendations from observational studies are always stronger when supported by other evidence

6. Auto-questionnaire de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ C-30)

FRENCH NEUTRAL

FRENCH NEUTRAL

Au cours de la semaine passée:	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
16. Avez-vous été constipé(e)?	1	2	3	4
17. Avez-vous eu de la diarrhée?	1	2	3	4
18. Etiez-vous fatigué(e)?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e)?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e)?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...)?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais

Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvaise










Excellente

7. Échelle ESAS d'auto-évaluation des symptômes en oncologie

Edmonton Symptom Assessment System - ESAS

Date / heure : _____ N° _____

Tracer sur les lignes ci-dessous une barre verticale (ou une croix) correspondant le mieux à ce que vous ressentez actuellement.

Pas de douleur		Douleur maximale
Pas de fatigue		Fatigue maximale
Pas de nausée		Nausées maximales
Pas de déprime		Déprime maximale
Pas d'anxiété		Anxiété maximale
Pas de somnolence		Somnolence maximale
Pas de manque d'appétit		Manque d'appétit maximal
Pas de peine à respirer		Peine à respirer maximale
Se sentir bien		Se sentir mal

Autre symptôme (sudation, bouche sèche, vertige, sommeil, etc.) :



SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

ROUË Adeline – Revue systématique des essais sur l'efficacité du Cannabis thérapeutique dans la prise en charge des symptômes et la qualité de vie des patients adultes en oncologie palliative

RÉSUMÉ :

Contexte : Le cannabis thérapeutique suscite un intérêt croissant pour diverses indications notamment en oncologie palliative. Des changements législatifs sont en cours dans de nombreux pays. Cette revue systématique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du cannabis thérapeutique sur les symptômes et la qualité de vie des patients adultes cancéreux en soins palliatifs.

Méthode : Une recherche par mots-clés sur quatre bases de données : PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane a permis d'identifier vingt et une études répondant aux critères d'éligibilité. Le risque de biais a été évalué à l'aide de l'outil RoB-2 pour les essais contrôlés randomisés, de l'outil ROBINS-I (Risk of Bias in Non-randomized Studies-of Interventions) pour les essais non randomisés et l'outil CASP pour les études observationnelles. Les études observationnelles ont servi à évaluer les effets indésirables du cannabis thérapeutique.

Résultats : Cette revue a inclus : 13 essais contrôlés randomisés, 5 essais non randomisés et 3 études de cohorte prospective. Parmi les 18 études interventionnelles, sept ont évalué l'efficacité du cannabis thérapeutique sur la douleur cancéreuse, six l'appétit et/ou la perte de poids, deux la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits, et trois la qualité de vie. La taille des échantillons variait de 15 à 3619 patients. La qualité des preuves était faible à modérée pour les ECR et faible pour les essais non randomisés. Les études présentant un risque de biais faible à modéré n'ont montré aucune différence significative entre les cannabinoïdes et le placebo/autre traitement concernant la douleur, l'appétit, le poids ou la qualité de vie chez les adultes cancéreux. Bien que transitoires, les effets indésirables ont été plus fréquents dans le groupe cannabis, tels que la sécheresse buccale, la somnolence, les vertiges et les nausées. Une méta-analyse n'a pas été possible en raison de l'hétérogénéité des études.

Conclusion : Il n'existe pas de preuves de haute qualité permettant de recommander l'utilisation des cannabinoïdes en soins palliatifs. Des recherches supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir formuler des recommandations cliniques fiables sur l'utilisation du cannabis thérapeutique.

MOTS CLÉS : Cannabis; CBD ; Cannabinoïdes; cannabis thérapeutique; Marijuana; THC; delta-9-tétrahydrocannabinol; soins palliatifs; symptômes cancéreux; qualité de vie

JURY :

Présidente : Mme la Professeure GUILLOU Morgane

Membres :

- M. BEURTON-COURAUD Lucas

- M. GUILLERM Steven

- M. BÉCAM Jean-Charles

DATE DE SOUTENANCE : 11 juillet 2024