

Faculté des sciences de la motricité

Cannabinoïdes et lombalgie idiopathique chronique : étude de l'impact sur la dimension fonctionnelle – une revue systématique

Auteurs : Di Francesco Gaëtan & Pinto Paco

Promoteurs : Hage Guillaume & Pendeville Etienne

Année académique 2024-2025

Master en kinésithérapie et réadaptation [60.0] – KINE2M

UCLouvain FSM : Déclaration d'utilisation des aides et outils Intelligence Artificielle (IA)

J'ai utilisé l'IA pour ce projet : ☒ Oui
☐ Non

Si vous avez utilisé l'IA dans ce travail, veuillez préciser comment ci-dessous :

Texte (par exemple, vérification orthographique, génération de texte, production d'idées, ...)

Le cas échéant, veuillez résumer (500 caractères maximum):

Utilisation de ChatGPT 3.0 pour aide à la structure du plan et pour affiner la réflexion avec fonction réflexion avancée. Utilisation de ChatGPT scholar pour identifier des articles pertinents pour l'ouverture, en résumer leur contenu, en extraire les informations clés et correction de l'orthographe. Utilisation de chat GPT comme aide à la rédaction des équations de recherche PubMed, EMBASE et Cochrane.

Images

Le cas échéant, veuillez résumer (500 caractères maximum):

/

Code, aide à la programmation, ou algorithmes

Le cas échéant, veuillez résumer (500 caractères maximum):

/

Autres utilisations

Le cas échéant, veuillez résumer (500 caractères maximum):

Création ou structuration de tableaux pour résumer les caractéristiques des études avec ChatGPT. Également, aide avec ChatGPT pour le regroupement des résultats de plusieurs articles dans des tableaux comparatifs. Aide à la sélection et à l'utilisation des outils de scoring pour l'évaluation critique des articles. Clarification de concepts scientifiques avec explication de notions comme le système endocannabinoïde, la kinésiophobie, ou les outils d'évaluation (JBI, AMSTAR 2, Downs & Black...).

Je connais les règles de l'UCLouvain en matière d'intelligence artificielle. Je déclare que toute utilisation d'aides ou d'outils d'intelligence artificielle est explicitement mentionnée dans le présent formulaire de déclaration.

Nom	Pinto ; Di Francesco	Prénom	Paco ; Gaëtan
------------	----------------------	---------------	---------------

Remerciements

Nous tenions à remercier toutes les personnes ayant pris part à la réalisation de ce mémoire. Tout d'abord un grand merci à notre promoteur Etienne PENDEVILLE ainsi que notre co-promoteur Guillaume HAGE pour leurs retours, leur guidance et leur accompagnement tout au long de la réalisation de ce travail. Un grand merci également à Sophie PATRIS pour nous avoir guidé et avoir été présente pour répondre à nos questions tout au long de notre mémoire.

Finalement nous tenions à remercier nos familles et nos proches pour leurs soutiens et les nombreuses relectures qui auront été nécessaires tout au long de la réalisation de cette revue systématique.

Table des matières

I.	Introduction	1
II.	Matériel et Méthode	5
II.1.	Sélection des études	5
II.2.	Recherche bibliographique	6
II.3.	Sélection des études, évaluation de la fiabilité des études et extraction des données	7
III.	Résultats	8
III.1.	Sélection des études	8
III.2.	Caractéristiques des études incluses et présentation de la qualité méthodologique	12
III.3.	Présentation des outils de mesure utilisés par les études incluses	14
III.4.	Synthèse des résultats	16
IV.	Discussion	21
IV.1.	Récapitulatif des objectifs de la revue systématique	21
IV.2.	Synthèse des résultats des études en parallèle avec la littérature existante	21
IV.3.	Discussion des résultats (limites et biais méthodologiques des études)	22
1)	Cohortes limitées et durée de suivi trop courte	22
2)	Limitations des processus d'évaluation (échelles différentes et leurs limites, mélange des groupes lors de l'acquisition des résultats)	26
3)	Modalités d'administration et efficacité en fonction des dosages et des ratios THC/CBD	27
4)	Tolérance et effets indésirables	28
IV)	Perspectives	29
1)	Recommandations pour la littérature à venir	29
2)	Proposition de dimensions à évaluer	30
	Conclusion	33
	Bibliographie	34
	Annexes	39
Annexe 1		39
Annexe 2		42
Annexe 3		45
Annexe 4		48

I. Introduction

La lombalgie idiopathique chronique (LIC) est une pathologie caractérisée par une douleur persistante dans la région lombaire, localisée entre les rebords costaux et les plis fessiers inférieurs (1). Elle est considérée comme idiopathique lorsqu'elle se manifeste par des symptômes qui ne sont liés à aucune pathologie sous-jacente identifiable, connue ou spécifique (i.e. fracture, spondylarthrite ankylosante, spondylarthrite, infection, néoplasme ou métastase). La LIC se caractérise par une intensité variable et une résistance aux traitements conventionnels. Concernant le terme chronique, celui-ci est employé quand la douleur est présente sur une période de plus de 12 semaines (1). Ces douleurs non spécifiques représentent par ailleurs la grande majorité des lombalgies rencontrées dans la clinique, jusqu'à 90 % des cas d'après des données publiées sur le site de l'OMS en 2023 (2). Cette pathologie présente une incidence annuelle de 245,9 millions de cas/an et une prévalence globale de 577 millions de cas en Europe selon une publication de Mattiuzzi, Lippi (3). D'après une étude publiée en 2020 par Dieleman, Cao (4), les lombalgies ont ainsi entraîné les coûts les plus importants en soins de santé aux Etats-Unis avec une estimation de 134.5 milliards de dollars.

Actuellement, les approches thérapeutiques conventionnelles pour la LIC se basent sur des traitements médicamenteux et non médicamenteux (6). En ce qui concerne les traitements non médicamenteux, de nombreuses pistes ont été explorées pour soulager la LIC. On retrouve notamment l'exercice physique, la thérapie manuelle ainsi que l'éducation thérapeutique (7). D'après des guidelines présentées par Korownyk, Montgomery (6), l'activité physique et le travail psychosocial ont été rapportés comme les traitements les plus performants dans le cadre de la LIC. Cependant, pour l'activité physique en particulier, son efficacité dépend de la motivation et de l'adhésion des patients. Celles-ci peuvent se trouver compromises par un accès aux soins difficile pour des raisons géographiques comme financières. De plus, l'efficacité de ces traitements non pharmacologiques peut être mise à mal par une douleur trop importante à l'effort. Cette douleur est l'un des principaux obstacles à l'activité physique chez les patients douloureux chroniques comme l'a souligné une étude menée par Boutevillain, Dupeyron (8).

Les traitements médicamenteux interviennent d'ailleurs pour pallier les douleurs engendrées par la LIC. Les antalgiques de palier 1 (paracétamol, AINS) peuvent être proposés aux patients pour leurs effets anti-inflammatoires et antalgiques modérés. Ils sont utilisés en première intention, mais sont souvent inefficaces à long terme. Ils peuvent également entraîner des risques d'effets secondaires gastro-intestinaux et rénaux. Les opioïdes faibles et forts sont quant à eux proposés en cas de douleurs sévères et résistantes. Toutefois, ils engendrent de nombreux effets secondaires comme de la somnolence, des nausées, de la constipation ou de la confusion cognitive. De plus, il existe un risque élevé de tolérance, de dépendance et de surdose sur le long terme, expliquant le faible taux de prescription (9). La recherche de traitements alternatifs qui permettraient d'améliorer positivement la douleur, la qualité de vie et la dimension fonctionnelle chez les patients souffrant de LIC s'avère donc très intéressante. La découverte de traitements alternatifs dotés de telles propriétés pourrait effectivement renforcer l'adhésion et l'efficacité de la rééducation physique et fonctionnelle par exemple. L'action antalgique ainsi que le faible taux de dépendance associé aux cannabinoïdes pourraient en faire une option thérapeutique alternative prometteuse.

L'utilisation des cannabinoïdes s'est inscrite, dans un premier temps, au sein d'une démarche médicale sous l'appellation de cannabis médical. Pisanti and Bifulco (10) ont ainsi retracé, dans leur étude publiée en 2019, un historique de l'utilisation de ce cannabis médical. Selon leur étude, des preuves archéologiques attestent de l'usage du cannabis notamment à des fins médicales. Il était déjà mentionné comme un remède contre la douleur en Chine (2700 av. J.-C.), en Inde (1000 av. J.-C.), en Grèce et à Rome (1^{er} siècle apr. J.-C). Toutefois, l'utilisation du cannabis médical a commencé à diminuer en Europe médiévale sous l'influence de l'Église. Selon Pisanti and Bifulco (10), le cannabis médical n'a cessé ensuite d'être ballotté entre interdiction et dépénalisation. De nos jours, son usage médical a connu un renouveau, notamment soutenu par des découvertes scientifiques qui ont démontré de nombreuses propriétés liées à ces molécules. Par exemple, une action anti-inflammatoire a été démontré par Henshaw, Dewsbury (11) dans leur étude publiée en 2021. La légalisation des cannabinoïdes dans un cadre médical existe aux Etats-Unis depuis 1996, en France depuis 2015, en France depuis 2017 et la France a démarré des démarches auprès de l'Europe en mars 2025. Cela a

amené les scientifiques du monde entier à se pencher sur leurs propriétés analgésiques et leurs modes d'actions sur le système endocannabinoïde (SEC).

Les cannabinoïdes sont ainsi définis comme des molécules chimiques interagissant avec le SEC du corps humain. Les cannabinoïdes sont classés en trois grandes catégories : les phytocannabinoïdes, les endocannabinoïdes et les cannabinoïdes synthétiques. Les phytocannabinoïdes sont présents naturellement dans la plante de cannabis et incluent le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD). Le THC est principalement responsable des effets psychoactifs du cannabis, le CBD est quant à lui non psychoactif et possède des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et anxiolytiques. En ce qui concerne les endocannabinoïdes, il s'agit de molécules de signalisation produites naturellement par le corps humain et similaires aux composés du cannabis. Elles participent à la régulation de nombreuses fonctions biologiques comme l'humeur, la douleur, l'appétit, la neuroprotection et l'immunité. Enfin, pour ce qui des cannabinoïdes synthétiques, ils sont créés en laboratoire et sont utilisés en recherche et en médecine.

D'après les recherches de Hopkins, McGuire (12), le SEC correspond à un ensemble de molécules de signalisation endogènes, d'enzymes et de récepteurs. Cette étude a permis de comprendre que le SEC intervient dans la modulation de plusieurs fonctions physiologiques dont la douleur. Leur recherche a indiqué que le SEC comprend les endocannabinoïdes que nous avons défini précédemment, ainsi que leurs récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) et de type 2 (CB2). L'activation de ces récepteurs modifie la transmission synaptique, pouvant ainsi réduire la perception de la douleur. En effet, il est apparu que les endocannabinoïdes sont libérés par les neurones post-synaptiques lors de la transmission d'un message de douleur selon la revue de Hopkins, McGuire (12). Cette libération permet d'agir de manière rétrograde sur les récepteurs CB1 des neurones pré-synaptiques en diminuant la libération de neurotransmetteurs nociceptifs. Hopkins, McGuire (12) ont également démontré l'action des récepteurs CB2 en expliquant leur rôle lié aux processus inflammatoires. Ils permettent d'inhiber la libération de cytokines pro-inflammatoire grâce à leur localisation dans les macrophages, monocytes et lymphocytes. Le SEC joue ainsi un rôle dans la modulation de la douleur et représente une cible thérapeutique prometteuse dans le cadre de la LIC. Celui-ci pouvant être modulé par le THC et le CBD.

Toutefois, en observant la littérature, il apparaît que la grande majorité des revues systématiques s'intéressant à l'utilisation de cannabinoïdes chez les patients souffrant de LIC, ne se penche que sur son potentiel analgésique en omettant l'évaluation des capacités physiques. Et pourtant, d'après une étude publiée par Maher, Underwood (13) dans the Lancet, les conséquences de la lombalgie idiopathique ne sont pas reliées qu'à une seule dimension comme la douleur. Elles peuvent également être reliées à une multitude d'autres facteurs comme l'impact psychologique, l'anxiété ou encore la kinésiophobie. Selon une publication de l'OMS (2) et avec la confirmation d'une étude menée par Weiner, Haggerty (5) la LIC affecte ainsi la qualité de vie et les capacités fonctionnelles des patients de manière globale. D'après leur publication de 2003, la lombalgie chronique impacte de manière négative et directe la dimension fonctionnelle des patients en étant associée à des difficultés pour réaliser des tâches physiques exigeantes. Typiquement des activités comme soulever ou déplacer des objets lourds, s'agenouiller, marcher sur de longues distances (5). L'objectif de cette revue systématique est donc d'évaluer l'impact des cannabinoïdes chez les patients souffrant de LIC et tout particulièrement l'impact des cannabinoïdes sur la dimension fonctionnelle de ces patients. Ainsi, une synthèse et une compilation de la littérature existante sera réalisée afin d'en relever une conclusion.

II. Matériel et Méthode

Cette revue systématique suit le modèle « Systematic Reviews and Meta-Analyses » (PRISMA) publié en 2009 (14).

II.1. Sélection des études

La recherche documentaire a été réalisée du 28 avril 2024 au 18 mars 2025 tout en réalisant des mises à jour pendant la période de rédaction. Les articles ont été sélectionnés à l'aide des critères PICO(S) pour répondre à la question de recherche. Les deux examinateurs ont ainsi réalisé la recherche et la sélection des études. Les critères d'éligibilité suivants ont été établis pour la sélection :

- Population :
 - Patients adultes souffrant de lombalgie idiopathique chronique
- Intervention :
 - Études évaluant l'utilisation de cannabinoïdes
- Comparaison :
 - Aucun critère de comparaison n'a été utilisé
- Résultat (= Outcome) :
 - Etudes mesurant au moins un résultat pertinent lié au fonctionnel
- Study design :
 - Pas de critères

Les critères d'éligibilité ont dû être relativement élargis au vu de la faible quantité d'études portant sur le sujet de recherche. L'intervention, les méthodes d'administrations et les types de cannabinoïdes utilisés dans les études recherchées n'ont pas été définis afin d'élargir les résultats. De même, aucun critère de comparaison ni de study design n'a été imposé au vu de la faible quantité de littérature disponible. Par ailleurs, les études évaluant la qualité de vie à l'aide d'échelles mesurant l'impact fonctionnel ont été incluses.

Les critères d'exclusions sélectionnés par les examinateurs ont été les suivants :

- Etudes portant sur des modèles animaux
- Adolescents, enfants < 18 ans
- Absence de mention de patients souffrant de lombalgie idiopathique ou absence de chronicité
- Patients dont le diagnostic de lombalgie chronique est lié à une pathologie sous-jacente identifiable, connue ou spécifique
- Absence d'évaluation de l'impact sur les capacités fonctionnelles ou le niveau d'activité.

II.2. Recherche bibliographique

Les bases de données utilisées pour cette recherche sont PubMed, Embase et Cochrane Library avec les équations de recherche mentionnées ci-dessous. La recherche bibliographique a été réalisée sans restriction de date ou de langue pour optimiser l'exhaustivité des résultats.

- PubMed :
 - (“CBD” OR “medical cannabis” OR “cannabinoids” OR “cannabidiol” OR “medical marijuana” OR “cannabinoid” OR “cannabis-based products”) AND (“severe chronic pain” OR “chronic back pain” OR “chronic low back pain” OR “low back pain” OR “lumbar pain”)
- Embase :
 - ('cbd':ti,ab OR 'medical cannabis':ti,ab OR 'cannabinoids':ti,ab OR 'cannabidiol':ti,ab OR 'medical marijuana':ti,ab OR 'cannabinoid':ti,ab OR 'cannabis-based products':ti,ab OR 'cannabis'/exp OR 'cannabinoid'/exp OR 'cannabidiol'/exp OR 'medical marijuana'/exp) AND ('severe chronic pain':ti,ab OR 'chronic back pain':ti,ab OR 'chronic low back pain':ti,ab OR 'low back pain':ti,ab OR 'lumbar pain':ti,ab)

- Cochrane Library :
 - (“CBD”:ti,ab,kw OR “medical cannabis”:ti,ab,kw OR “cannabinoids”:ti,ab,kw OR “cannabidiol”:ti,ab,kw OR “medical marijuana”:ti,ab,kw OR “cannabinoid”:ti,ab,kw OR “cannabis-based products”:ti,ab,kw) AND (“severe chronic back”:ti,ab,kw OR “chronic back pain”:ti,ab,kw OR “chronic low back pain”:ti,ab,kw OR “low back pain”:ti,ab,kw OR “lumbar pain”:ti,ab,kw)

II.3. Sélection des études, évaluation de la fiabilité des études et extraction des données

Les références issues des bases de données mentionnées ci-dessus ont été importées dans le logiciel de gestion des références EndNote. La sélection des études a été effectuée par deux évaluateurs indépendants en suivant le protocole PRISMA flow.

Une élimination des doublons tirés du croisement des bases de données a été réalisé dans un premier temps. Un tri se basant sur les titres et abstracts a été effectué dans un second temps afin d’éliminer les études ne correspondant pas aux critères d’éligibilité PICOS. Une sélection finale reposant sur la lecture complète des études éligibles a été réalisée dans un troisième temps. Enfin, la fiabilité des études sélectionnées de manière définitive a été évaluée par les deux examinateurs, toujours de manière indépendante. L’évaluation des études a été réalisée avec l’échelle Downs & Black modifiée pour les essais cliniques non randomisés et les études de cohorte, échelle reconnue pour sa fiabilité et sa validité (15).

III. Résultats

III.1. Sélection des études

Lors de la recherche initiale, 218 études ont été identifiées à partir des trois bases de données sélectionnées. 57 études ont été extraites de PubMed, 144 d'Embase et 17 de Cochrane Library. L'extraction de ces données a été réalisée sur le logiciel Endnote. Les doublons ont été éliminés également à l'aide du logiciel Endnote, portant le nombre d'études retenues à 174. Une première sélection portant sur le titre et l'abstract a été réalisée. À la suite de celle-ci, 158 études ne répondant pas aux critères PICOS mentionnés ont été exclues. 15 études ont ainsi été gardées afin d'être soumises à une lecture complète pour une deuxième sélection.

Après lecture complète, 4 études ont finalement été incluses et 11 ont été exclues. Les 11 études n'ayant pas été sélectionnées ont été listées dans le « Tableau 1 ». Les raisons de l'exclusion de ces 11 études sont les défauts méthodologiques suivants : méthodologie ne mentionnant pas le caractère idiopathique des patients souffrant de lombalgies (n = 8), mélange de modèles humains et animaux (n = 1), mauvaise évaluation des dimensions fonctionnelles et de la qualité de vie (n = 2).

Un résumé de la démarche du tri des études a été présenté dans la « Fig. 1 » sous la forme d'un organigramme PRISMA Flow.

« Fig. 1 » : Diagramme de flux PRISMA études incluses

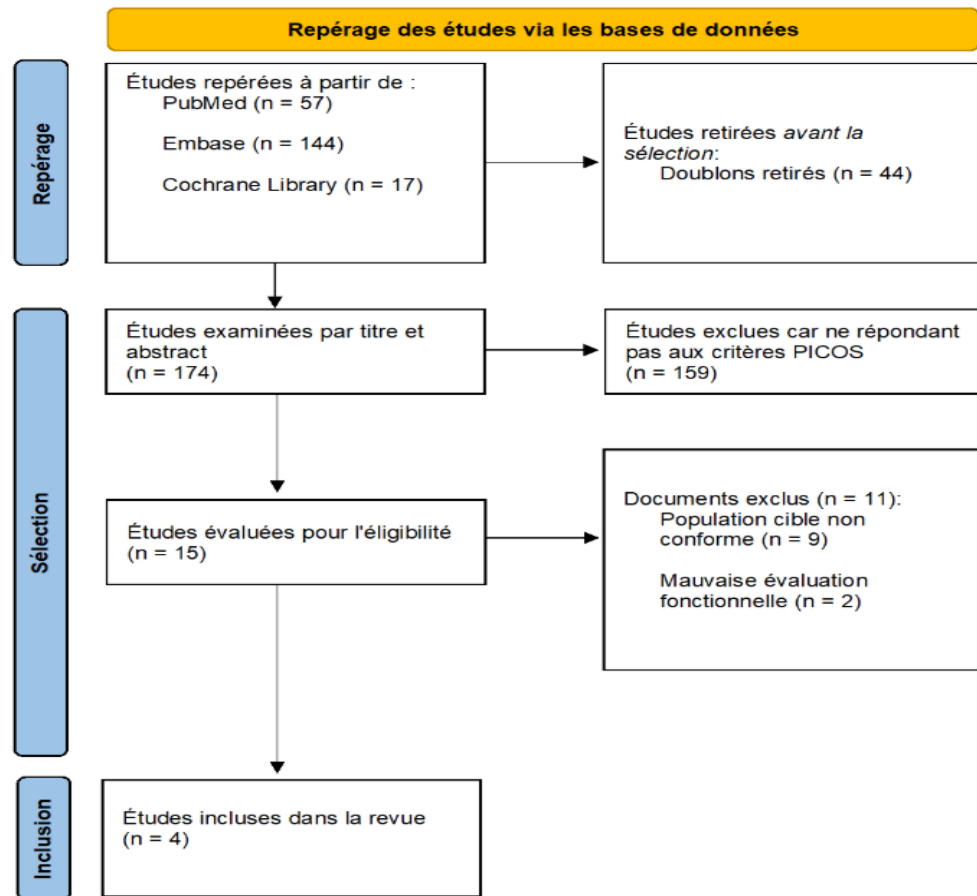


Tableau 1 : caractéristiques des études exclues après lecture complète

	Nom de l'étude/Auteurs/ Date de publication	Type d'étude	Objectif
Etudes exclues après lecture complète			
1	Medical Cannabis Certification Is Associated With Decreased Opiate Use in Patients With Chronic Pain Balu, Mishra (16) 7 décembre 2021	Étude de cohorte rétrospective	Évaluer si la certification au cannabis médical permet de réduire l'usage d'opioïdes chez des patients souffrant de douleur chronique, notamment lombaire.

2	Is Cannabis Effective in the Treatment of Chronic Back Pain? Damisa, Richardson (17) 9 août 2023	Revue narrative	Résumer les données disponibles sur l'efficacité du cannabis dans le traitement de la lombalgie chronique et identifier les lacunes de la recherche.
3	Targeting the Endocannabinoid System for the Management of Low Back Pain Hopkins, McGuire (12) 23 février 2024	Revue narrative	Explorer le potentiel du système endocannabinoïde comme cible thérapeutique pour la lombalgie chronique et proposer de nouvelles pistes de traitement.
4	PEER Simplified Chronic Pain Guideline Korownyk, Montgomery (6) mars 2022	Recommandations de pratique clinique (guideline)	Fournir des recommandations fondées sur les preuves pour la prise en charge de la douleur chronique, en évaluant l'utilité et les risques des traitements comme les cannabinoïdes.
5	Medical Cannabis and Its Efficacy/Effectiveness for the Treatment of Low-Back Pain: A Systematic Review Lee, Danielson (18) décembre 2023	Revue systématique	Évaluer l'efficacité du cannabis médical sur la douleur lombaire chronique et son impact sur l'usage des opioïdes.
6	Comparing Sublingual and Inhaled Cannabis Therapies for Low Back Pain Robinson, Ritter (19)	Étude observationnelle ouverte	Comparer l'efficacité du cannabis sublingual (CBD) et inhalé (THC) dans le

	octobre 2022		traitement de la lombalgie chronique.
7	The Effectiveness of Cannabis and Cannabis Derivatives in Treating Lower Back Pain in the Aged Population Senderovich, Wagman (20) 26 août 2021	Revue systématique	Évaluer l'efficacité des cannabinoïdes (THC, CBD, dérivés synthétiques) sur la lombalgie chronique chez les personnes âgées.
8	The Impact of Medical Cannabis on Intermittent and Chronic Opioid Users with Back Pain Takakuwa, Hergenrather (21) 2020	Étude de cohorte rétrospective	Évaluer l'effet du cannabis médical sur la réduction ou l'arrêt des opioïdes chez des patients lombalgiques chroniques.
9	Cannabidiol in Low Back Pain: Scientific Rationale for Clinical Trials Xantus, Zavori (22) 28 avril 2021	Revue narrative	Présenter les bases scientifiques justifiant les essais cliniques sur l'usage du cannabidiol (CBD) dans le traitement de la lombalgie chronique.
10	Patterns of Marijuana Use and Health Impact: A Survey Among Older Coloradans Lum, Arora (23) 2019	Étude observationnelle transversale (enquête populationnelle)	Décrire les modes de consommation de cannabis (médical et récréatif), les raisons d'usage, les méthodes d'administration et les impacts perçus sur la santé chez des personnes âgées vivant dans le Colorado.

11.	The Efficacy of Cannabis in Reducing Back Pain: A Systematic Review Price, Charlot (24) 2022	Revue systématique	Analyser l'efficacité des cannabinoïdes pour soulager des patients lombalgiques chroniques
-----	--	-----------------------	--

III.2. Caractéristiques des études incluses et présentation de la qualité méthodologique

Les quatre études, publiées entre 2017 et 2024, et incluses dans la revue systématique sont présentées dans le « Tableau 2 ». Les auteurs ont évalué la fiabilité des études publiées par Greis, Renslo (25), Melendez, Ortiz Torres (26), Vigil, Stith (27) et Ueberall, Essner (28) en se basant sur l' échelle D&B modifiée. Les résultats de cette évaluation ont été rassemblés respectivement dans les annexes 1, 2, 3 et 4.

L'étude observationnelle réalisée par Greis, Renslo (25) s'est vue attribuer un score total de 17/28. En effet, l'absence de groupe contrôle randomisé et d'aveuglement au sein de cette étude a notamment impacté la fiabilité méthodologique de cette étude. Ce score reflète une qualité méthodologique modérée.

En ce qui concerne l'essai clinique de Melendez, Ortiz Torres (26), sa qualité méthodologique a été considérée comme bonne avec un score total de 21/28. Malgré une absence de randomisation, l'étude présente, selon les examinateurs et après cotation avec l'échelle D&B, une méthodologie juste et bien décrite (conception prospective en conditions réelles, mesures de la validité, ajustements statistiques).

Au sujet de l'étude de cohorte de Vigil, Stith (27), son score total a été porté à 19/28. Ce score reflète une qualité méthodologique modérée à bonne car cette étude reste une étude de cohorte avec un échantillon restreint, sans aveugle ni randomisation.

Enfin, l'étude de cohorte publiée par Ueberall, Essner (28), a aussi reçu un score de 21/28 indiquant une qualité méthodologique bonne mais avec les mêmes biais méthodologiques comme une absence de randomisation et donc d'aveuglement.

Tableau 2 : caractéristiques des études incluses

	Nom de l'étude/Auteurs/Date de publication	Type d'étude	Objectif
1.	Medical Cannabis Use Reduces Opioid Prescriptions in Patients With Chronic Back Pain Greis, Renslo (25) 20 janvier 2022	Essai clinique non randomisé	Évaluer l'association entre l'usage de cannabinoïdes et la réduction d'opioïdes chez des patients lombalgiques chroniques.
2.	Edible cannabis for chronic low back pain: associations with pain, mood, and intoxication Melendez, Ortiz Torres (26) 24 septembre 2024	Essai clinique non randomisé	Examiner les effets à court/long terme de produits comestibles à base de THC et CBD sur la douleur, l'humeur de patients lombalgiques chroniques.
3.	Effectiveness and Tolerability of THC:CBD Oromucosal Spray as Add-On in Patients with Severe Chronic Pain Ueberall, Essner (28) 2019	Etude de cohorte non randomisée	Evaluer l'efficacité et la tolérance du spray oromucosal THC/CBD en traitement complémentaire chez des patients atteints de douleurs chroniques sévères
4.	Associations between medical cannabis and prescription opioid use in chronic pain patients Vigil, Stith (27) 16 novembre 2017	Etude de cohorte historique	Étudier l'association entre la prise de cannabinoïdes et la réduction d'opioïdes chez des patients souffrant de douleurs chroniques, principalement lombaires

III.3. Présentation des outils de mesure utilisés par les études incluses

Les échelles d'évaluation listées dans le « Tableau 3 » sont destinées aux patients lombalgiques et permettent l'évaluation du retentissement fonctionnel.

Les items de l'Owestry Disability Index (ODI) évaluent la douleur et les limitations fonctionnelles comme la mobilité, la capacité à rester assis ou debout de manière prolongée. Cet outil de mesure permet de comprendre les répercussions de la douleur sur des activités fonctionnelles de la vie quotidienne. Selon Vianin (29), l'ODI est un outil d'évaluation spécifique, valide, fiable et sensible. Cet outil est cité comme pertinent pour évaluer l'incapacité causée par des douleurs lombaires chroniques.

Le Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) permet de suivre des aspects fonctionnels comme la mobilité, la vitesse de déplacement, la capacité à changer de position ou encore à maintenir des positions prolongées. Burbridge, Randall (30) ont confirmé dans leur étude la validité du contenu du RMDQ après analyse de données qualitatives recueillies auprès de personnes souffrant de lombalgies chroniques. De plus, sur base des preuves psychométriques documentées, les auteurs affirment que cet outil est fiable et valide pour évaluer l'impact de la lombalgie chronique sur le fonctionnement physique.

Enfin, le Short Form-12 Health Survey version 2 (SF-12 v2) évalue les composantes physiques et psychologiques de la qualité de vie. En plus de saisir l'impact émotionnel de la lombalgie sur le patient, il s'intéresse à des aspects purement fonctionnels comme les montées d'escaliers, la réalisation d'efforts physiques comme déplacer une table. Le SF-12v2 est un outil fiable et valide pour évaluer la qualité de vie liée à la santé chez des patients atteints de douleurs non cancéreuses (31).

Tableau 3 : caractéristiques des outils de mesure utilisés dans les études incluses à la revue systématique

Outil de mesure	Objectif de l'outil	Domaine évalué	Description / Détails complémentaires
SF-12	Évaluer la qualité de vie globale liée à la santé physique et mentale du patient	Qualité de vie générale (physique et mentale)	Questionnaire auto-administré de 12 questions réparties en deux scores distincts : Composante physique (PCS) et composante mentale (MCS). Scores standardisés (0-100), score élevé indiquant une meilleure qualité de vie.
RMDQ)	Évaluer l'incapacité fonctionnelle spécifique liée à la lombalgie	Activités quotidiennes, mobilité fonctionnelle	Questionnaire auto-administré composé de 24 items à réponses dichotomiques (oui/non). Score total variant de 0 (aucune incapacité) à 24 (incapacité maximale).
ODI	Mesurer spécifiquement l'impact de la lombalgie sur les activités quotidiennes et sociales	Incapacité fonctionnelle liée à la lombalgie chronique	Questionnaire auto-administré composé de 10 sections évaluant différentes activités du quotidien. Scores exprimés en pourcentage de 0 % (aucune incapacité) à 100 % (incapacité maximale).

III.4. Synthèse des résultats

Une analyse et une description détaillée des quatre études incluses dans cette revue ont été réalisées par les examinateurs de manière indépendante avant validation commune. Ainsi, les caractéristiques des échantillons, des interventions, des paramètres mesurés et des résultats ont été extraites.

En ce qui concerne les paramètres mesurés, chaque étude utilisait des outils de mesure différents et spécifiques au domaine évalué. Ainsi, des évaluations ont été faites sur l'impact fonctionnel ou encore les effets indésirables liés au traitement par cannabinoïdes. Les caractéristiques de chaque étude ont été présentées en détail dans le tableau ci-joint (« Tableau 4 »).

Tableau 4 : présentation des résultats des études incluses

Auteurs	Greis, Renslo (25)
Caractéristiques de l'échantillon	<u>Population :</u> - lombalgie chronique de type musculosquelettique non cancéreuse (incluant lombalgies aspécifiques) - pas indiqués à la chirurgie/ injection - consomment des opioïdes <u>Participants :</u> - 186 (87 hommes et 99 femmes) - âge moyen : 64 ans (33-90 ans)
Intervention	- <u>Composition du produit</u> : THC et CBD - <u>Voies d'administration</u> : orale, teinture sublinguale, topique, vaporisation (huile ou fleur) - Les patients signent un formulaire de consentement et choisissent librement les doses et les produits après avoir été informés. - <u>Durée de l'intervention</u> : 9 mois

Paramètres mesurés	-Restriction fonctionnelle par l'ODI - Les effets indésirables - Voies d'administration les plus utilisées
Résultats principaux	- Diminution significative du score de l'ODI : 47,2 => 39,5 => 38,1 => 39,4 - 21 patients ont ressenti un effet d'intoxication ou un effet de « planer » mais sans que cela interfère avec leurs activités quotidiennes - 2 patients ayant rapporté ces effets ont quand même affirmé que cela améliorait leur journée - 8 patients ayant rapporté également ces effets ont indiqué qu'ils n'aimaient pas cela ou que cela perturbait leurs activités quotidiennes. - L'huile vaporisée et la teinture sublinguale ont été les voies d'administration les plus utilisées par les patients.
Auteurs	Melendez, Ortiz Torres (26)
Caractéristiques de l'échantillon	<u>Population</u> (n=249) : - douleurs lombaires chroniques - intensité de la douleur >4 et une interférence des activités >3 (échelle 1 à 5) - expérience des cannabinoïdes sans prises les 6 derniers mois <u>Participants</u> : - Groupe CBD : 58 femmes, 37 hommes, 1 transgenre, âge moyen de 50,18 - Groupe THC+CBD : 68 femmes, 47 hommes, 2 transgenres, âge moyen de 46,06 ans - Groupe THC : 15 femmes, 20 hommes, 1 transgenre, âge moyen de 36,92 ans

Intervention	Choix du produit et consommation libre Composition du produit : - Soit 5 fois plus de THC que de CBD - Soit 5 fois plus de CBD que de THC - Ratio équilibré de THC et CBD Durée du suivi : 2 semaines
Paramètres mesurés	- Interférence de la douleur (handicap physique) : RMDQ
Résultats principaux	-Effets indésirables : 15 cas de tachycardie après consommation ont été rapportés -Diminution significative de l'interférence de la douleur mais sans différences significatives entre les groupes
Auteurs	Vigil, Stith (27)
Caractéristiques de l'échantillon	<u>Population groupe cannabis :</u> - douleur musculosquelettique chronique (86% de lombalgie chronique sans cause sous-jacente) - consommation d'opioïdes < à 200 mg/jour entre 2010 et 2015. <u>Population groupe témoins :</u> - lombalgies chroniques sans expérience de cannabinoïdes <u>Participants :</u> - Groupe cannabis : 37 patients (57% hommes), âge moyen de 54 ans - Groupe comparaison : - 29 patients (60% hommes), âge moyen de 60 ans

Intervention	- Auto-gestion du traitement, sans supervision et sans recommandation de quantité - Durée du suivi : 21 mois
Paramètres mesurés	-Observation des effets secondaires -Impact de la consommation sur la qualité de vie, sur la vie sociale, sur l'activité et sur la concentration
Résultats principaux	-Aucun impact négatif ou extrêmement négatif sur la qualité de vie et la vie sociale -20 patients ont rapporté un effet bénéfique ou très bénéfique sur le niveau d'activité -Sur 23 patients évalués, la majorité a rapporté une amélioration très bénéfique ou aucun effet sur la concentration
Auteurs	Ueberall, Essner (28)
Caractéristiques de l'échantillon	<u>Population :</u> - douleurs chroniques sévères (234/800 patients étaient des lombalgiques chroniques sans cause sous-jacente) - pas d'usage d'un traitement THC : CBD dans les 12 semaines précédant le début du suivi <u>Participants :</u> - 800 patients inclus dont 456 femmes (57%) - Age moyen de 46,3 ans (19-77 ans)
Intervention	- Spray buccal Sativex (oromucosal) - Composition : 2,7 mg/dose de THC et de 2,5 mg/dose de CBD - Dosage progressif et auto-géré par le patient en fonction de sa tolérance et de sa réponse - Aucune restriction sur les traitements concomitants

	- Durée d'observation : 12 semaines
Paramètres mesurés	- Qualité de vie physique et mentale : SF-12 (PCS et MCS) - Effets indésirables
Résultats principaux	Patients avec des douleurs nociceptives : - 13% des patients ont rapporté une amélioration de plus de 50% sur l'échelle SF-12 PCS et 3,7% des patients pour le SF-12 MCS - Détérioration pour 29,3% des patients au SF-12 PCS et pour 30,5% au SF-12 MCS Résultats non significatifs - Taux d'abandon de 74,1% : 12 patients sur les 54 ont fait le traitement complet

IV. Discussion

IV.1. Récapitulatif des objectifs de la revue systématique

Cette revue systématique a pour objectif d'évaluer l'impact des cannabinoïdes chez les patients souffrant de LIC et tout particulièrement leur influence sur la dimension fonctionnelle. Il a donc été nécessaire d'interpréter avec rigueur les résultats des études sélectionnées. Les examinateurs ont également mené une analyse critique pour repérer les éventuels biais méthodologiques susceptibles de limiter les conclusions.

IV.2. Synthèse des résultats des études en parallèle avec la littérature existante

Après l'analyse des études sélectionnées dans le cadre de cette revue systématique, la synthèse des résultats suggère une amélioration de la fonction physique chez les patients atteints de LIC traités par cannabinoïdes. Greis, Renslo (25) ont observé une amélioration statistiquement significative du score ODI dans leur étude. La moyenne des scores ODI est passée de 47,2 à 39,4 après les 9 mois de traitement, avec une *p-valeur* inférieure à 0,001. Cette diminution bien que statistiquement significative est toutefois à considérer avec prudence. En effet, le changement clinique minimum (MIC) de l'ODI sur le plan fonctionnel est fixé à 10 points pour refléter une amélioration des limitations fonctionnelles selon une étude publiée par Ostelo and de Vet (32). Ainsi la baisse des scores de 7,8 points, bien que significative statistiquement, pourrait refléter un état stable du patient sans progrès cliniquement notable. Concernant l'étude de Melendez, Ortiz Torres (26), celle-ci a rapporté une diminution de l'impact de la douleur sur la vie quotidienne des participants. Cette diminution est interprétée par une amélioration significative des scores de l'échelle RMDQ sur le point de vue clinique. Quant à l'étude menée par Vigil, Stith (27), la majorité des patients ont rapporté une hausse du niveau d'activité fonctionnelle. Toutefois, l'étude de Ueberall, Essner (28) a apporté une conclusion plus partagée sur l'efficacité des traitements aux cannabinoïdes. Les résultats observés d'un traitement au spray oromucosal THC/CBD se sont révélés mitigés. En effet, une amélioration d'au moins 50% sur l'échelle SF-12 a été

constatée chez 13% des patients, tandis qu'une détérioration de ce même score a été relevée chez 29,3% des patients.

Cette amélioration générale de la fonction physique chez les patients atteints de LIC concorde avec les résultats d'autres études dans la littérature, notamment celles portant sur l'utilisation de cannabinoïdes chez les patients souffrant de lombalgies d'origines variées. Ainsi, deux publications menées par Yassin, Garti (33), Robinson, Ritter (19) sur des patients lombalgiques chroniques non idiopathiques ont observé des améliorations fonctionnelles à la suite d'un traitement aux cannabinoïdes. Dans le cadre de l'étude menée par Yassin, Garti (33), une amélioration significative des mesures relevées par le SF-12 a été observée. Pour la revue de Robinson, Ritter (19), une amélioration des scores ODI a été rapportée après un an de traitement aux cannabinoïdes. Par ailleurs, d'autres recherches menées sur des patients souffrant de lombalgies chroniques non idiopathiques, rapportent également des améliorations de la fonction physique à la suite de traitements aux cannabinoïdes (34), (23), (24).

Les résultats de la littérature existante ont une tendance à converger avec les conclusions des études analysées dans cette revue systématique. Les cannabinoïdes semblent impacter positivement la dimension fonctionnelle des patients LIC suivant des programmes de thérapies aux cannabinoïdes. Toutefois, de nombreuses limites et biais méthodologiques fréquemment observés dans la littérature portant sur les cannabinoïdes viennent nuancer cette conclusion.

IV.3. Discussion des résultats (limites et biais méthodologiques des études)

1) Cohortes limitées et durée de suivi trop courte

Taille de l'échantillon

L'un des biais méthodologique principal relevé dans les études de cette revue systématique, est la taille restreinte des cohortes étudiées. Dans l'étude de Greis, Renslo (25), 187 patients ont été inclus à l'étude. Toutefois, le nombre de patients évalués a considérablement diminué au cours de l'étude, passant de 100 participants lors de la première évaluation à 33 participants lors de la dernière. De ce fait, les scores obtenus aux différentes étapes reposent sur des échantillons de plus en plus réduits. Par ailleurs, il n'est pas précisé si les évaluations successives

ont été réalisées auprès des mêmes patients ou sur des patients différents. Pour l'étude de Vigil, Stith (27), l'effectif des patients suivis et intégrés au groupe cannabinoïdes était de 37 patients mais seulement 34 d'entre eux ont été réévalués à la fin de l'étude. Dans l'étude menée par Ueberall, Essner (28), 54 patients ont été inclus dans le groupe présentant des douleurs nociceptives, lequel comprenait des patients atteints de LIC. En plus de la taille de l'échantillon faible, un taux d'abandon de 77,8 % a été rapporté au sein de ce groupe. Seule l'étude de Melendez, Ortiz Torres (26) présente un effectif plus conséquent avec 249 patients suivis au cours de l'étude.

Les tailles d'échantillons réduites, comme dans le cas des études de Vigil, Stith (27), Ueberall, Essner (28) et Greis, Renslo (25), réduisent la fiabilité, la validité interne et la valeur clinique des résultats comme l'a démontré une étude publiée par Bhardwaj, Agrawal (35). Il est en effet important de comprendre que la sous-estimation de la taille des échantillons peut conduire à des résultats statistiquement non significatifs et ce même si une différence clinique existe (36). Des taux d'attrition élevés comme vus dans les études de Ueberall, Essner (28) et Greis, Renslo (25), compromettent quant à eux directement la validité des résultats. Or une validité et une puissance statistique compromises limitent grandement la possibilité de généraliser les résultats obtenus à une population plus large.

Population sélectionnée

Un autre biais pouvant limiter l'interprétation des résultats concerne la composition des échantillons. Dans l'étude de Greis, Renslo (25), tous les patients présentent des douleurs chroniques de dos mais d'origines différentes. Les patients ont été répartis en 3 groupes distincts : « radiculaire », « dégénérative », « déformation ». Parmi le groupe « dégénérative », les auteurs ont inclus les LIC. Concernant l'étude de Vigil, Stith (27), 86% des patients inclus présentent des LIC, tandis que les autres souffrent de douleur au genou, à la hanche, au poignet ou encore à l'épaule. De son côté, l'étude de Ueberall, Essner (28) compte 29,3% de patients atteints de LIC, le reste des patients inclus présentent des douleurs d'origines différentes.

Ainsi, l'interprétation des résultats sur les capacités fonctionnelles est limitée. En effet, l'amélioration de la fonction physique est bien présente dans le cadre d'un traitement aux cannabinoïdes. Mais il est difficile de conclure que cette

amélioration est spécifique à la LIC au vu de l'hétérogénéité des échantillons dans ces trois études que sont Ueberall, Essner (28), Vigil, Stith (27) et Greis, Renslo (25). Ces résultats suggèrent une amélioration de la fonction physique pour les douleurs chroniques et non spécifiquement au LIC. L'étude de Haroutounian, Ratz (34) vient appuyer cette observation en montrant une amélioration fonctionnelle sous un traitement au cannabinoïdes chez des patients atteints de douleurs chroniques variées. De plus, comme le montre une étude de Nijs, De Baets (37), il est important de distinguer le phénotype de la douleur pour adapter la prise en charge médicale dans la clinique. Dans l'étude de Ueberall, Essner (28), des effets bénéfiques ont également été observés principalement dans le cadre de douleurs neuropathiques. Dès lors, de futures recherches portant sur d'autres phénotypes de douleurs seraient pertinentes afin de comparer l'efficacité des traitements en fonction des mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

Durée de l'intervention

Les travaux menés par Ueberall, Essner (28), Melendez, Ortiz Torres (26) et Greis, Renslo (25) affichent un suivi des patients relativement limité. Les études de Ueberall, Essner (28), Melendez, Ortiz Torres (26) présentent les durées de suivi les plus courtes, se limitant à une période d'observation de seulement 12 semaines. Une durée aussi courte peut compliquer l'élaboration de conclusions fiables quant à l'efficacité du traitement à court terme, et rend impossible l'évaluation des effets à moyen et long terme. Cette observation semble en accord avec une revue systématique menée par McDonagh, Morasco (38), qui s'est intéressée aux effets à court terme des traitements aux cannabinoïdes. Selon les auteurs, une période de 1 à 6 mois a semblé être appropriée pour évaluer les effets de ces substances sur le court terme. L'étude menée par Greis, Renslo (25) a quant à elle un suivi de 9 mois. Bien que cette durée d'investigation reste relativement courte pour observer les effets sur le long terme, elle serait pertinente pour l'évaluation sur le court terme.

Selon les recommandations de l'European Medicines Agency (39), une exposition à un traitement d'une durée de 6 mois est nécessaire pour identifier les effets indésirables courants d'une molécule. Pour pouvoir détecter les effets indésirables retardés ou rares, la durée d'exposition doit s'élever à 12 mois. Des durées d'investigations restreintes ne permettent pas d'évaluer les potentiels effets secondaires ni le risque de dépendance qui pourrait apparaître dans le cadre d'un

traitement prolongé. Ces aspects sont pourtant particulièrement importants lorsqu'il s'agit de traitements destinés aux patients atteints de pathologies chroniques. Ainsi, seule l'étude de Vigil, Stith (27) s'étalant sur 21 mois peut être considérée comme pertinente pour détecter ces effets indésirables sur le long terme. De futures études seront nécessaires pour approfondir les recommandations concernant l'efficacité d'un traitement aux cannabinoïdes sur le long terme.

Absence de randomisation, mise en aveugle et de traitement placebo

La randomisation garantit que la comparaison entre les groupes ne soit pas affectée par des biais méthodologiques. En attribuant les participants aux groupes « traitement » ou « contrôle » par tirage au sort, la randomisation empêche ainsi tout biais de sélection. Ces biais disparaissent effectivement en répartissant de façon équilibrée les facteurs confondants susceptibles d'influencer les résultats. Cela permet ainsi d'assurer que les groupes soient comparables. L'absence de mise en aveugle des patients est un biais méthodologique qui devrait lui aussi être évité dans les publications à venir. Cette absence de mise en aveugle empêche d'exclure un potentiel effet placebo lié à la connaissance des patients sur les traitements qui leur sont administrés.

De plus, l'utilisation d'un placebo seulement sur le groupe contrôle limite la compréhension du véritable effet thérapeutique des cannabinoïdes. Il serait plus pertinent de comparer ce traitement à une prise en charge reconnue et validée pour les lombalgies chroniques. La littérature, notamment les travaux de Quentin, Bagheri (40) et Hayden, Ellis (1), démontre que l'exercice physique présente les meilleurs bénéfices significatifs dans la gestion des lombalgies chroniques. La réalisation d'essais randomisés, contrôlés, de longue durée, comparant les cannabinoïdes à une rééducation active, ou examinant une combinaison des deux interventions, apparaît nécessaire pour envisager de potentielles recommandations futures. Cela permettrait d'évaluer s'il existe un bénéfice supplémentaire d'intégrer les cannabinoïdes à une rééducation active.

2) Limitations des processus d'évaluation (échelles différentes et leurs limites, mélange des groupes lors de l'acquisition des résultats)

Dans cette revue systématique, les études incluses utilisent des outils différents pour évaluer la fonction physique. L'étude menée par Greis, Renslo (25) utilise l'ODI. Dans le cadre de l'étude de Melendez, Ortiz Torres (26) les auteurs ont opté pour le RMDQ et le SF-12 a été utilisé dans l'étude de Ueberall, Essner (28). Pour ce qui est de l'étude menée par Vigil, Stith (27), les auteurs ont utilisé une échelle non standardisée à valeur nominale.

L'ODI et le RMDQ sont les outils les plus utilisés pour évaluer l'incapacité liée aux lombalgies dans la littérature d'après une étude menée par Smeets, Köke (41). Toutefois, l'ODI a une sensibilité plus importante chez les patients présentant des incapacités persistantes et sévères. Le RMDQ est plus sensible chez les patients présentant des incapacités légères à modérées. Toutefois, il est démontré que l'ODI donne des résultats cliniquement cohérents avec le RMDQ ou encore le SF-36 (41). Le SF-12 est une version abrégée du SF-36 et regroupe l'évaluation de différents domaines tels que la santé générale, les limitations liées à la douleur et les limitations de mobilité au travail ou dans le cadre d'activités physiques. Cet outil présente une bonne validité et ses résultats sont cohérents avec ceux d'autres outils qui évaluent les mêmes domaines, selon une étude de Hayes, Bhandari (31). Ainsi, malgré l'utilisation d'outils de mesure différents, il existe une cohérence dans ces trois revues. Le choix d'outils de mesure valides, fiables et reconnus dans la littérature permet la comparaison des résultats de ces trois études. En revanche, l'étude menée par Vigil, Stith (27) présente un biais méthodologique dans son évaluation. Les résultats pour mesurer l'impact des cannabinoïdes sur le fonctionnel ont effectivement été obtenus à l'aide de questionnaires mis en place par les auteurs. Il s'agit de questionnaires non standardisés, subjectifs, auto-rapportés et sans échelles numériques reconnues comme valides ou fiables. Par conséquent, l'interprétation des résultats rapportés par ce questionnaire est très limitée par rapport aux trois autres études étudiées.

3) Modalités d'administration et efficacité en fonction des dosages et des ratios THC/CBD

Un biais supplémentaire apparaît dans les modalités d'administration des cannabinoïdes. En effet, dans l'ensemble des études sélectionnées, la fréquence de la prise du traitement et la concentration en THC et CBD sont laissées à l'appréciation du patient. Cette variabilité intra et interindividuelle des modalités d'administration entraîne une impossibilité de connaître les effets doses-spécifiques des molécules administrées. Il serait alors important que les doses administrées dans les études à venir soient mieux encadrées. Cela permettrait de savoir avec plus de précision s'il existe une relation entre dose et efficacité des cannabinoïdes. S'il existe une dose plafond pour laquelle les effets des cannabinoïdes ne sont plus majorés. Il convient également de déterminer si les effets secondaires potentiels liés aux cannabinoïdes sont dose-dépendants ou s'ils surviennent indépendamment de la dose.

Il faut également noter que dans le cadre des études de Greis, Renslo (25) et Vigil, Stith (27), il était possible pour les patients de varier et de choisir la voie d'administration des traitements aux cannabinoïdes. Dans l'étude menée par Greis, Renslo (25), les voies recensées comprennent l'huile vaporisée, la teinture sublinguale et l'administration topique/orale. Pour ce qui est de l'étude de Vigil, Stith (27), la voie d'administration était laissée au libre choix des patients. Toutefois, selon une étude menée par Jang, Jeong (42) en 2024, il ne semble pas que cette variation dans les voies d'administrations exerce une influence sur l'ampleur de l'exposition aux molécules. La principale différence réside dans la vitesse de montée des effets de ces molécules. Il semblerait donc que cette variation dans les voies d'administration puisse être laissée à l'appréciation des patients selon leurs préférences.

Un point intéressant dans l'étude de Melendez, Ortiz Torres (26) doit être relevé. Il s'agit de la différenciation des résultats selon le type de cannabinoïdes administrés. Un traitement THC+CBD, un second contenant seulement du THC et un dernier avec du CBD seul ont été proposés aux patients. Les auteurs ont pu rapporter qu'une concentration plus importante en THC était associée à une réduction significative de la douleur aiguë. Alors qu'une concentration de CBD plus élevée, associée avec

du THC, semblait être reliée à une amélioration plus importante de la douleur sur le long terme. L'effet du CBD seul sur la douleur reste controversé, c'est pourquoi des recherches complémentaires restent nécessaires pour tirer des conclusions valides. Toutefois, la diversité des effectifs de chaque groupe apporte un biais statistique. De plus comme le démontre une revue systématique publiée par Freeman, Petrilli (43), le CBD a montré dans certaines études qu'il réduisait les effets secondaires du THC comme la sensation d'anxiété, les effets psychotiques ou encore l'altération du traitement des émotions et du système de la récompense. Cependant les auteurs suggèrent que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'interaction du CBD avec le THC à différentes doses et voies d'administration.

4) Tolérance et effets indésirables

Il est également nécessaire de s'intéresser aux potentiels effets négatifs pouvant être associés à la consommation de cannabinoïdes. En effet, dans la majorité des essais contrôlés randomisés portant sur l'efficacité des cannabinoïdes, l'accent est davantage mis sur les effets médicaux que sur les effets secondaires. Seule l'étude de Greis, Renslo (25) mentionne une sensation de "planer" rapportée par les patients en lien avec la consommation de THC. C'est pourquoi, davantage d'études sont nécessaires afin d'évaluer les effets indésirables des cannabinoïdes. Cependant, des effets secondaires légers ont fréquemment été relevés dans la littérature mais sur une courte période et toujours conjointement à la prise de THC. Ces effets sont les yeux rouges, des nausées, des légers vertiges, de la fatigue ou une augmentation de l'appétit (27), (19), (33). Mais ces effets secondaires sont toujours rapportés comme légers et ne durent que la période suivant la prise des cannabinoïdes.

Pour ce qui est des effets secondaires graves, une étude menée par Mohiuddin, Blyth (44) a rapporté un risque de psychose chez les patients fragiles consommant des cannabinoïdes. Toujours selon Mohiuddin, Blyth (44) les risques d'accident en véhicule sont également augmentés après consommation, ainsi que des problèmes respiratoires sur le long terme quand il est inhalé. Toutefois, l'auteur reconnaît lui-

même les limites de ces conclusions au vu de la faible qualité des études analysées au sein de sa revue systématique. La publication de Melendez, Ortiz Torres (26) présentée ci-dessus a rapporté quant à elle plusieurs cas de tachycardie après la prise des cannabinoïdes. Toutefois, une étude publiée par Ware, Wang (45) vient contredire ces observations en relevant une absence de détérioration significative des fonctions pulmonaires, cardiaques ou neurocognitives après un an de prise de cannabinoïdes. Ware, Wang (45) relèvent malgré tout une augmentation du risque d'événements non graves comme rapportés précédemment avec des nausées, étourdissements, somnolences ou des infections respiratoires mineures. Il semblerait donc que la prise de cannabinoïdes soit belle et bien associée à des effets secondaires mineurs sur la période où les molécules sont présentes et actives dans le corps. Mais la présence d'effets secondaires plus importants est quant à elle bien remise en question. Il convient néanmoins qu'il n'existe pas d'étude avec une durée d'observation ou une qualité méthodologique suffisante pour pouvoir assurer la véracité de ces affirmations.

IV) Perspectives

1) Recommandations pour la littérature à venir

La mise en place de traitements à base de cannabinoïdes semble favoriser une amélioration de la dimension fonctionnelle des patients souffrant de LIC. Les résultats issus de trois des quatre études examinées indiquent une amélioration statistiquement significative, suggérant un effet bénéfique de l'utilisation des cannabinoïdes. Ces résultats semblent rejoindre d'autres recherches portant sur les lombalgies secondaires à une affection. De plus, l'absence notable d'effets secondaires graves à court terme rapportés dans les études, semble renforcer l'intérêt d'explorer davantage cette approche thérapeutique. D'autant plus que les cannabinoïdes contribuerait à diminuer la consommation d'opioïdes chez les patients lombalgiques (23). Cependant ces suggestions doivent être interprétées avec prudence. Effectivement, de nombreux biais méthodologiques présents dans la littérature s'intéressant aux cannabinoïdes viennent remettre en cause ces résultats et limitent les recommandations pour leur utilisation dans la clinique. D'après une étude menée par Moore, Fisher (46), la faible qualité méthodologique

des études portant sur les cannabinoïdes est omniprésente dans la littérature. Pour ce qui est des études publiées avant 2021, 96 % des recommandations positives et 83 % des recommandations négatives sur les cannabinoïdes étaient de qualité faible, très faible ou critique après leur évaluation en suivant l'échelle AMSTAR.

Les études à venir doivent donc être réalisées avec des effectifs permettant d'assurer une puissance statistique suffisante. Les essais devront être menés sur une période suffisamment longue pour évaluer l'efficacité des cannabinoïdes sur le court, moyen et long terme, mais également pour détecter d'éventuels effets secondaires de l'utilisation des cannabinoïdes sur le long terme. Il est essentiel de comprendre l'impact sur le long terme de ces molécules compte tenu de la dimension chronique de la pathologie affectant la population étudiée. En effet, comme l'illustre les cas des opioïdes, ce sont les usages sur le long terme qui entraînent des effets secondaires graves et non leur prise épisodique (9). Il est également important de privilégier les essais favorisant un type d'administration contrôlé pour éviter tout biais dans la posologie. Il est donc nécessaire d'attendre la publication d'essais contrôlés randomisés de meilleure qualité avant de pouvoir formuler des conclusions fiables quant à l'impact potentiel des traitements aux cannabinoïdes chez les patients atteints de LIC.

2) Proposition de dimensions à évaluer

Il est essentiel de considérer que les résultats de cette revue systématique s'expliquent très probablement par l'action des cannabinoïdes sur plusieurs dimensions de la LIC. Comme mentionnée dans l'étude de Maher, Underwood (13), la symptomatologie des lombalgies idiopathiques chroniques est liée à des causes multidimensionnelles. La douleur, le sommeil, l'anxiété pourraient être des dimensions sur lesquelles les cannabinoïdes auraient une action. Des recherches supplémentaires devraient être publiée sur ces possibles actions des cannabinoïdes. Cela afin de mieux comprendre leurs modes d'actions et leurs impacts concrets sur les différents facteurs influençant la dimension fonctionnelle des patients LIC.

La douleur est l'un des facteurs associé à diminution des capacités fonctionnelles comme l'indique une étude publiée par Elabd, Oakley (47). Par ailleurs, trois des

études incluses dans cette revue systématique ont rapportées une diminution significative de l'intensité de la douleur en plus d'une amélioration de la fonction physique, à la suite des traitements aux cannabinoïdes. Ces observations viennent s'ajouter aux résultats d'autres revues s'intéressant aux cannabinoïdes chez des patients souffrant de lombalgies chroniques spécifiques, lesquelles soulignent des améliorations significatives des scores portant sur l'évaluation de la douleur (23), (24), (19), (33). Ces résultats suggèrent que le soulagement de la douleur pourrait contribuer à améliorer les capacités fonctionnelles, la douleur représentant en effet, l'un des facteurs limitant l'activité physique chez les patients douloureux chroniques. De plus, il est observé dans la littérature que les opioïdes sont fréquemment prescrits chez les patients souffrant de LIC pour diminuer les douleurs (8). Plusieurs études suggèrent par ailleurs l'existence d'un lien clair entre l'utilisation médicale de cannabinoïdes et une réduction de la consommation d'opioïdes chez les patients souffrant de lombalgies chroniques (16), (21), (33), (23). Dans les publications de Lum, Arora (23) et Haroutounian, Ratz (34), un pourcentage significatif de patients ayant abandonné leur traitement aux opioïdes a été observé à la suite de la prise de cannabinoïdes. Il apparaît donc que les cannabinoïdes pourraient progressivement diminuer la prise d'opioïdes.

La LIC et le sommeil s'influencent également de manière bidirectionnelle comme a pu le présenter les travaux de Campanini, González (48) publiés en 2022. Plusieurs dimensions du sommeil comme la qualité, la durée et le temps d'endormissement sont impactés négativement par cette pathologie selon Kelly, Blake (49). Le lien inverse est également établi, avec des preuves indiquant qu'un sommeil perturbé peut majorer les douleurs et l'invalidité chez les patients souffrant de LIC selon Chang, Wang (50). Or, d'après l'étude de Haroutounian, Ratz (34) portant sur des patients souffrant de douleurs chroniques traités aux cannabinoïdes, une amélioration des indices de sommeil a été observée parallèlement à une diminution de la douleur. Une amélioration du sommeil chez des patients souffrant de douleurs chroniques à la suite de traitements aux cannabinoïdes a également été démontrée dans l'étude de Capano, Weaver (51).

En ce qui concerne les dimensions émotionnelles, une méta-analyse présentée par Harte, Aaron (52) a démontré que l'anxiété influence considérablement l'expérience de la douleur chronique, notamment sur les résultats fonctionnels et la qualité de

vie. Or d'après une étude menée par Jurkus, Day (53), il est montré que le CBD réduit la kinésiophobie et la peur de la douleur. Le traitement aux cannabinoïdes peut ainsi être considéré comme une approche thérapeutique prometteuse à l'avenir, notamment dans des troubles médicaux comme la LIC, qui associe anxiété et douleur.

Conclusion

Cette revue systématique avait pour objectif d'évaluer l'impact des cannabinoïdes sur les capacités fonctionnelles des patients souffrant de lombalgies idiopathiques chroniques. Au vu de la littérature étudiée, il apparaît que les cannabinoïdes semblent avoir un effet potentiellement bénéfique sur la capacité fonctionnelle, suggérant que ceux-ci pourraient jouer un rôle bénéfique dans la prise en charge des patients atteints de LIC. Cependant, en raison de la faible qualité méthodologique des études existantes, il n'est pas possible de formuler des recommandations sur l'utilisation des cannabinoïdes comme option thérapeutique. Le manque d'études dans la littérature sur l'impact à long terme de ces molécules, les résultats variables quant à leurs possibles effets secondaires et surtout de nombreux biais méthodologiques viennent limiter les conclusions de cette revue systématique. Il est essentiel d'informer les patients sur le manque de preuves actuelles concernant leur efficacité, ainsi que l'insuffisance de données sur leurs possibles effets secondaires. Toutefois, cette approche thérapeutique demeure prometteuse et nécessite des recherches plus approfondies afin de pouvoir formuler de potentielles recommandations dans le cadre de la prise en charge de la lombalgie idiopathique chronique (LIC).

Bibliographie

1. Hayden JA, Ellis J, Ogilvie R, Malmivaara A, van Tulder MW. Exercise therapy for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9(9):Cd009790.
2. Organization WH. Low Back Pain: World Health Organization; 2023 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/low-back-pain>].
3. Mattiuzzi C, Lippi G, Bovo C. Current epidemiology of low back pain. *Journal of Hospital Management and Health Policy*. 2020;4.
4. Dieleman JL, Cao J, Chapin A, Chen C, Li Z, Liu A, et al. US Health Care Spending by Payer and Health Condition, 1996-2016. *Jama*. 2020;323(9):863-84.
5. Weiner DK, Haggerty CL, Kritchevsky SB, Harris T, Simonsick EM, Nevitt M, et al. How does low back pain impact physical function in independent, well-functioning older adults? Evidence from the Health ABC Cohort and implications for the future. *Pain Med*. 2003;4(4):311-20.
6. Korownyk CS, Montgomery L, Young J, Moore S, Singer AG, MacDougall P, et al. PEER simplified chronic pain guideline: Management of chronic low back, osteoarthritic, and neuropathic pain in primary care. *Canadian Family Physician*. 2022;68(3):179-90.
7. George SZ, Fritz JM, Silfies SP, Schneider MJ, Beneciuk JM, Lentz TA, et al. Interventions for the Management of Acute and Chronic Low Back Pain: Revision 2021. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2021;51(11):Cpg1-cpg60.
8. Boutevillain L, Dupeyron A, Rouch C, Richard E, Coudeyre E. Facilitators and barriers to physical activity in people with chronic low back pain: A qualitative study. *PLoS One*. 2017;12(7):e0179826.
9. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. *Jama*. 2016;315(15):1624-45.
10. Pisanti S, Bifulco M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8342-51.
11. Henshaw FR, Dewsbury LS, Lim CK, Steiner GZ. The Effects of Cannabinoids on Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Systematic Review of In Vivo Studies. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2021;6(3):177-95.
12. Hopkins MA, McGuire BE, Finn DP. Targeting the endocannabinoid system for the management of low back pain. *Curr Opin Pharmacol*. 2024;75:102438.

13. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389(10070):736-47.
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;372:n71.
15. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(6):377-84.
16. Balu A, Mishra D, Marcu J, Balu G. Medical Cannabis Certification Is Associated With Decreased Opiate Use in Patients With Chronic Pain: A Retrospective Cohort Study in Delaware. *Cureus*. 2021;13(12):e20240.
17. Damisa J, Richardson M, Adewuyi M. An Emerging Role of Cannabis as an Anti-Nociceptive Agent in the Treatment of Chronic Back Pain. *British Journal of Surgery*. 2022;109:vi124.
18. Lee C, Danielson EC, Beestrum M, Eurich DT, Knapp A, Jordan N. Medical Cannabis and Its Efficacy/Effectiveness for the Treatment of Low-Back Pain: a Systematic Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2023;27(12):821-35.
19. Robinson D, Ritter S, Yassin M. Comparing Sublingual and Inhaled Cannabis Therapies for Low Back Pain: An Observational Open-Label Study. *Rambam Maimonides Med J*. 2022;13(4).
20. Senderovich H, Wagman H, Zhang D, Vinoraj D, Waicus S. The Effectiveness of Cannabis and Cannabis Derivatives in Treating Lower Back Pain in the Aged Population: A Systematic Review. *Gerontology*. 2022;68(6):612-24.
21. Takakuwa KM, Hergenrather JY, Shofer FS, Schears RM. The Impact of Medical Cannabis on Intermittent and Chronic Opioid Users with Back Pain: How Cannabis Diminished Prescription Opioid Usage. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020;5(3):263-70.
22. Xantus G, Zavori L, Matheson C, Gyarmathy VA, Fazekas LM, Kanizsai P. Cannabidiol in low back pain: scientific rationale for clinical trials in low back pain. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(6):671-5.
23. Lum HD, Arora K, Croker JA, Qualls SH, Schuchman M, Bobitt J, et al. Patterns of Marijuana Use and Health Impact: A Survey Among Older Coloradans. *Gerontol Geriatr Med*. 2019;5:2333721419843707.

24. Price RL, Charlot KV, Frieler S, Dettori JR, Oskouian R, Chapman JR. The Efficacy of Cannabis in Reducing Back Pain: A Systematic Review. *Global Spine J*. 2022;12(2):343-52.
25. Greis A, Renslo B, Wilson-Poe AR, Liu C, Radakrishnan A, Ilyas AM. Medical Cannabis Use Reduces Opioid Prescriptions in Patients With Chronic Back Pain. *Cureus*. 2022;14(1):e21452.
26. Melendez SN, Ortiz Torres M, Lisano JK, Giordano G, Skrzynski C, Hutchison KE, et al. Edible cannabis for chronic low back pain: associations with pain, mood, and intoxication. *Front Pharmacol*. 2024;15:1464005.
27. Vigil JM, Stith SS, Adams IM, Reeve AP. Associations between medical cannabis and prescription opioid use in chronic pain patients: A preliminary cohort study. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187795.
28. Ueberall MA, Essner U, Mueller-Schwefe GH. Effectiveness and tolerability of THC:CBD oromucosal spray as add-on measure in patients with severe chronic pain: analysis of 12-week open-label real-world data provided by the German Pain e-Registry. *J Pain Res*. 2019;12:1577-604.
29. Vianin M. Psychometric properties and clinical usefulness of the Oswestry Disability Index. *Journal of Chiropractic Medicine*. 2008;7(4):161-3.
30. Burbridge C, Randall JA, Abraham L, Bush EN. Measuring the impact of chronic low back pain on everyday functioning: content validity of the Roland Morris disability questionnaire. *J Patient Rep Outcomes*. 2020;4(1):70.
31. Hayes CJ, Bhandari NR, Kathe N, Payakachat N. Reliability and Validity of the Medical Outcomes Study Short Form-12 Version 2 (SF-12v2) in Adults with Non-Cancer Pain. *Healthcare*. 2017;5(2):22.
32. Ostelo RWJG, de Vet HCW. Clinically important outcomes in low back pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2005;19(4):593-607.
33. Yassin M, Garti A, Robinson D. Effect of Medicinal Cannabis Therapy (MCT) on Severity of Chronic Low Back Pain, Sciatica and Lumbar Range of Motion. *International Journal of Anesthesiology & Pain Medicine*. 2016;02.
34. Haroutounian S, Ratz Y, Ginosar Y, Furmanov K, Saifi F, Meidan R, et al. The Effect of Medicinal Cannabis on Pain and Quality-of-Life Outcomes in Chronic Pain: A Prospective Open-label Study. *Clin J Pain*. 2016;32(12):1036-43.
35. Bhardwaj R, Agrawal U, Vashist P, Manna S. Determination of sample size for various study designs in medical research: A practical primer. *J Family Med Prim Care*. 2024;13(7):2555-61.

36. Park S, Kim YH, Bang HI, Park Y. Sample size calculation in clinical trial using R. *J Minim Invasive Surg.* 2023;26(1):9-18.
37. Nijs J, De Baets L, Hodges P. Phenotyping nociceptive, neuropathic, and nociplastic pain: who, how, & why? *Braz J Phys Ther.* 2023;27(4):100537.
38. McDonagh MS, Morasco BJ, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, Kansagara D, et al. Cannabis-Based Products for Chronic Pain : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2022;175(8):1143-53.
39. International Council for H, European Medicines A. ICH Topic E1: Population Exposure: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety (Step 5). London: European Medicines Agency; 1995 1995/06/01.
40. Quentin C, Bagheri R, Ugbolue UC, Coudeyre E, Pélissier C, Descatha A, et al. Effect of Home Exercise Training in Patients with Nonspecific Low-Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(16).
41. Smeets R, Köke A, Lin CW, Ferreira M, Demoulin C. Measures of function in low back pain/disorders: Low Back Pain Rating Scale (LBPRS), Oswestry Disability Index (ODI), Progressive Isoinertial Lifting Evaluation (PILE), Quebec Back Pain Disability Scale (QBPDS), and Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S158-73.
42. Jang JH, Jeong JH, Jeong SH. Quantitative summary on the human pharmacokinetic properties of cannabidiol to accelerate scientific clinical application of cannabis. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2024;397(11):8285-309.
43. Freeman AM, Petrilli K, Lees R, Hindocha C, Mokrysz C, Curran HV, et al. How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2019;107:696-712.
44. Mohiuddin M, Blyth FM, Degenhardt L, Di Forti M, Eccleston C, Haroutounian S, et al. General risks of harm with cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine possibly relevant to patients receiving these for pain management: an overview of systematic reviews. *Pain.* 2021;162(Suppl 1):S80-s96.
45. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain.* 2015;16(12):1233-42.
46. Moore RA, Fisher E, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, Haroutounian S, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management: an overview of systematic reviews. *Pain.* 2021;162(Suppl 1):S67-s79.

47. Elabd OM, Oakley PA, Elabd AM. Prediction of Back Disability Using Clinical, Functional, and Biomechanical Variables in Adults with Chronic Nonspecific Low Back Pain. *J Clin Med*. 2024;13(13).
48. Campanini MZ, González AD, Andrade SM, Girotto E, Cabrera MAS, Guidoni CM, et al. Bidirectional associations between chronic low back pain and sleep quality: A cohort study with schoolteachers. *Physiol Behav*. 2022;254:113880.
49. Kelly GA, Blake C, Power CK, O'Keeffe D, Fullen BM. The association between chronic low back pain and sleep: a systematic review. *Clin J Pain*. 2011;27(2):169-81.
50. Chang JR, Wang X, Lin G, Samartzis D, Pinto SM, Wong AYL. Are Changes in Sleep Quality/Quantity or Baseline Sleep Parameters Related to Changes in Clinical Outcomes in Patients With Nonspecific Chronic Low Back Pain?: A Systematic Review. *Clin J Pain*. 2021;38(4):292-307.
51. Capano A, Weaver R, Burkman E. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. *Postgrad Med*. 2020;132(1):56-61.
52. Harte N, Aaron RV, Bhattiprolu K, Bisby MA, Gandy M, Hathway T, et al. The association between anxiety and depression symptoms and pain and function in adolescents and young adults with chronic pain: A meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2024;187:111945.
53. Jurkus R, Day HL, Guimarães FS, Lee JL, Bertoglio LJ, Stevenson CW. Cannabidiol Regulation of Learned Fear: Implications for Treating Anxiety-Related Disorders. *Front Pharmacol*. 2016;7:454.

Annexes

Annexe 1

Item	Criteria	Possible Answers	Result
Reporting			
1	<i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>	Yes = 1 No = 0	1
2	<i>Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section? If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.</i>	Yes = 1 No = 0	1
3	<i>Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.</i>	Yes = 1 No = 0	1
4	<i>Are the interventions of interest clearly described? Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.</i>	Yes = 1 No = 0	1
5	<i>Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described? A list of principal confounders is provided.</i>	Yes = 2 Partially = 1 No = 0	1
6	<i>Are the main findings of the study clearly described? Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).</i>	Yes = 1 No = 0	1
7	<i>Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes? In non-normally distributed data the interquartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0	1
8	<i>Have all <u>important</u> adverse events that may be a consequence of the intervention been reported? This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).</i>	Yes = 1 No = 0	1
9	<i>Have the characteristics of patients lost to follow-up been described? This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered <u>no</u> where a study does not report the number of patients lost to follow-up.</i>	Yes = 1 No = 0	0
10	<i>Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than <0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?</i>	Yes = 1 No = 0	0
External validity			
11	<i>Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited? The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1

12	Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited? The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
13	Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive? For the question to be answered <u>yes</u> the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the <u>source</u> population would attend.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
Internal validity - bias			
14	Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received? For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
15	Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
16	If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear? Any <u>analyses</u> that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
17	In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the <u>time period</u> between the intervention and outcome the same for cases and controls? Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
18	Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate? The statistical techniques used must be appropriate to the data. For <u>example</u> nonparametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias, the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
19	Was compliance with the intervention/s reliable? Where there was <u>non-</u> compliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
20	Were the main outcome measures used <u>accurate</u> (valid and reliable)? For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that <u>demonstrates</u> the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
Internal validity - confounding (selection bias)			
21	Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population? For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information concerning the source of patients included in the study.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1

22	<i>Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?</i> For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
23	<i>Were study subjects randomized to intervention groups?</i> Studies which state that subjects were randomized should be answered yes except where method of randomization would not ensure random allocation. For <u>example</u> alternate allocation would score no because it is predictable.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
24	<i>Was the randomized intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?</i> <u>All non-randomized studies should be answered no.</u> If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
25	<i>Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?</i> This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non-randomized studies if the effect of the main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
26	<i>Were losses of patients to follow-up taken into account?</i> If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
Power			
27*	<i>Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%?</i> Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0

Annexe 2

Item	Criteria	Possible Answers	Result
Reporting			
1	<i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>	Yes = 1 No = 0	1
2	<i>Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section? If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.</i>	Yes = 1 No = 0	1
3	<i>Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.</i>	Yes = 1 No = 0	1
4	<i>Are the interventions of interest clearly described? Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.</i>	Yes = 1 No = 0	1
5	<i>Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described? A list of principal confounders is provided.</i>	Yes = 2 Partially = 1 No = 0	2
6	<i>Are the main findings of the study clearly described? Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).</i>	Yes = 1 No = 0	1
7	<i>Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes? In non-normally distributed data the interquartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0	1
8	<i>Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported? This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).</i>	Yes = 1 No = 0	1
9	<i>Have the characteristics of patients lost to follow-up been described? This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the number of patients lost to follow-up.</i>	Yes = 1 No = 0	1
10	<i>Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than <0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?</i>	Yes = 1 No = 0	1
External validity			
11	<i>Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited? The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0

12	Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited? The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
13	Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive? For the question to be answered <u>yes</u> the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
Internal validity - bias			
14	Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received? For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
15	Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
16	If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear? Any <u>analyses</u> that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
17	In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the <u>time period</u> between the intervention and outcome the same for cases and controls? Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
18	Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate? The statistical techniques used must be appropriate to the data. For <u>example</u> nonparametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias, the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
19	Was compliance with the intervention/s reliable? Where there was <u>non-compliance</u> with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
20	Were the main outcome measures used <u>accurate</u> (valid and reliable)? For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that <u>demonstrates</u> the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
Internal validity - confounding (selection bias)			
21	Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population? For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information concerning the source of patients included in the study.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1

22	<i>Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?</i> For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
23	<i>Were study subjects randomized to intervention groups?</i> Studies which state that subjects were randomized should be answered yes except where method of randomization would not ensure random allocation. For <u>example</u> alternate allocation would score no because it is predictable.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
24	<i>Was the randomized intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?</i> <u>All non-randomized studies should be answered no.</u> If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
25	<i>Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?</i> This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non-randomized studies if <u>the effect of the main confounders</u> was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
26	<i>Were losses of patients to follow-up taken into account?</i> If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
Power			
27*	<i>Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%?</i> Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0

*Item has been modified.

Annexe 3

Item	Criteria	Possible Answers	
Reporting			
1	<i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>	Yes = 1 No = 0	1
2	<i>Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section? If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.</i>	Yes = 1 No = 0	1
3	<i>Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.</i>	Yes = 1 No = 0	1
4	<i>Are the interventions of interest clearly described? Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.</i>	Yes = 1 No = 0	1
5	<i>Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described? A list of principal confounders is provided.</i>	Yes = 2 Partially = 1 No = 0	2
6	<i>Are the main findings of the study clearly described? Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).</i>	Yes = 1 No = 0	1
7	<i>Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes? In non-normally distributed data the interquartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0	1
8	<i>Have all <u>important</u> adverse events that may be a consequence of the intervention been reported? This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).</i>	Yes = 1 No = 0	1
9	<i>Have the characteristics of patients lost to follow-up been described? This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered <u>no where</u> a study does not report the number of patients lost to follow-up.</i>	Yes = 1 No = 0	1
10	<i>Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than <0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?</i>	Yes = 1 No = 0	1
External validity			
11	<i>Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited? The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1

12	Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited? The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
13	Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive? For the question to be answered <u>yes</u> the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the <u>source</u> population would attend.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
Internal validity - bias			
14	Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received? For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
15	Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
16	If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear? Any <u>analyses</u> that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
17	In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the <u>time period</u> between the intervention and outcome the same for cases and controls? Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
18	Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate? The statistical techniques used must be appropriate to the data. For <u>example</u> nonparametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias, the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
19	Was compliance with the intervention/s reliable? Where there was <u>non-</u> compliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
20	Were the main outcome measures used <u>accurate</u> (valid and reliable)? For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that <u>demonstrates</u> the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
Internal validity - confounding (selection bias)			
21	Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population? For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information concerning the source of patients included in the study.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1

22	<i>Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?</i> For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
23	<i>Were study subjects randomized to intervention groups?</i> Studies which state that subjects were randomized should be answered yes except where method of randomization would not ensure random allocation. For <u>example</u> alternate allocation would score no because it is predictable.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
24	<i>Was the randomized intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?</i> <u>All non-randomized studies should be answered no.</u> If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
25	<i>Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?</i> This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not <u>taken into account</u> in the analyses. In non-randomized studies if <u>the effect of the</u> main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
26	<i>Were losses of patients to follow-up <u>taken into account</u>?</i> If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
Power			
27*	<i>Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%?</i> Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0

*Item has been modified.

Annexe 4

Item	Criteria	Possible Answers	Results
Reporting			
1	<i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>	Yes = 1 No = 0	1
2	<i>Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section? If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.</i>	Yes = 1 No = 0	1
3	<i>Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.</i>	Yes = 1 No = 0	1
4	<i>Are the interventions of interest clearly described? Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.</i>	Yes = 1 No = 0	1
5	<i>Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described? A list of principal confounders is provided.</i>	Yes = 2 Partially = 1 No = 0	1
6	<i>Are the main findings of the study clearly described? Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).</i>	Yes = 1 No = 0	1
7	<i>Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes? In non-normally distributed data the interquartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0	1
8	<i>Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported? This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).</i>	Yes = 1 No = 0	1
9	<i>Have the characteristics of patients lost to follow-up been described? This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the number of patients lost to follow-up.</i>	Yes = 1 No = 0	1
10	<i>Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than <0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?</i>	Yes = 1 No = 0	1
External validity			
11	<i>Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited? The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1

12	Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited? The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
13	Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive? For the question to be answered yes the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
Internal validity - bias			
14	Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received? For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
15	Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
16	If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear? Any analyses that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
17	In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls? Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
18	Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate? The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example nonparametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias, the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
19	Was compliance with the intervention/s reliable? Where there was non-compliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
20	Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)? For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that demonstrates the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
Internal validity - confounding (selection bias)			
21	Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population? For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information concerning the source of patients included in the study.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1

22	<i>Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?</i> For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
23	<i>Were study subjects randomized to intervention groups?</i> Studies which state that subjects were randomized should be answered yes except where method of randomization would not ensure random allocation. For <u>example</u> alternate allocation would score no because it is predictable.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
24	<i>Was the randomized intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?</i> <u>All non-randomized studies should be answered no.</u> If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
25	<i>Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?</i> This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non-randomized studies if <u>the effect of the</u> main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0
26	<i>Were losses of patients to follow-up taken into account?</i> If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	1
Power			
27*	<i>Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%?</i> Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0	0

*Item has been modified.

Introduction : La lombalgie idiopathique chronique (LIC) se caractérise par une douleur non spécifique, localisée dans la région lombaire jusqu'au pli fessier, persistante depuis au moins 12 semaines. Cette pathologie représente un véritable fardeau, tant sur la qualité de vie que sur les capacités fonctionnelles des patients. Bien que de nombreux traitements médicamenteux et non médicamenteux soient disponibles, chacun présente ses propres limites. Dans ce contexte, l'intérêt pour l'utilisation des cannabinoïdes à des fins médicales ne cesse de croître, en raison de leur propriétés antiinflammatoires, anxiolytiques, analgésiques, ainsi que leur rôle potentiel dans la régulation de certaines fonctions biologiques comme l'humeur, la douleur, l'appétit, la neuroprotection et l'immunité. C'est dans ce cadre que cette revue s'est penchée sur l'impact potentiel d'un traitement à base cannabinoïdes sur la dimension fonctionnelle des patients atteints de LIC.

Méthode : Une revue systématique a été réalisée selon les directives PRISMA. La recherche documentaire s'est déroulée du 28 avril 2024 au 18 mars 2025 et a été effectuée à travers 3 bases de données : PubMed, Embase et Cochrane. La sélection des articles a été réalisée par deux auteurs sur base des critères PICO(S) préétablis. L'évaluation des études incluses a ensuite été réalisée à l'aide de l'échelle D&B par les deux auteurs.

Résultats : Au total 4 études ont été incluses : deux essais cliniques non randomisés, une étude de cohorte non randomisée et une étude de cohorte historique. Une amélioration significative des scores sur les échelles de mesure a été rapportée. Les données analysées suggèrent que les cannabinoïdes pourraient avoir un effet bénéfique sur la fonction physique des patients atteints de lombalgie idiopathique chronique (LIC). Par ailleurs, aucun effet secondaire grave n'a été rapporté dans les études examinées.

Conclusion : Au vu de la littérature sélectionnée dans cette revue systématique, il apparaît que les cannabinoïdes semblent avoir un effet potentiellement bénéfique sur les capacités fonctionnelles chez les patients souffrant de LIC. Cependant, la faible quantité et la qualité limitée des études disponibles dans la littérature doivent être prises en compte dans l'interprétation des résultats. Par conséquent, il n'est pas possible de tirer des recommandations solides et fiables quant à l'usage des cannabinoïdes chez les patients atteints LIC. Cette approche thérapeutique demeure prometteuse, mais nécessite des recherches plus approfondies avant de pouvoir formuler des recommandations cliniques claires.

