

Résumé

Le projet de recherche actuel fait partie d'un «Programme de recherches d'appui à la note politique fédérale relative à la problématique de la drogue ». Le projet consiste en une méta-analyse des connaissances actuelles concernant l'efficacité et l'efficience de l'usage médicinal du cannabis et des cannabinoïdes.

Il est à l'heure actuelle impossible de formuler des conclusions générales concernant la valeur thérapeutique du cannabis, compte tenu du nombre d'applications possible du cannabis en pratique médicale.

Nous avons donc analysé les résultats des rapports scientifiques concernant l'effet de cannabinoïdes dans certaines indications.

La première étape de cette étude a été une analyse en profondeur de la littérature, ce qui a permis de réunir une base de données de 169 études cliniques, études pilotes, surveys et études de cas. Ces publications scientifiques ont été classées en fonction de la symptomatologie. Après consultation avec les membres du comité de ce projet de recherche, nous avons décidé de concentrer nos recherches sur l'usage médicinal du cannabis dans l'anorexie et la cachexie du patient cancéreux ou atteint du SIDA, dans le syndrome de La Tourette et dans la spasticité du patient atteint de sclérose en plaques.

Ces choix ont été motivés par le fait que la majorité des études concernent ces pathologies sans qu'aucune méta-analyse n'ait été publiée. Nous avons en outre analysé et évalué deux méta-analyses récemment publiées, l'une concernant l'effet anti-émétique des cannabinoïdes dans la chimiothérapie, l'autre une étude qualitative des propriétés analgésiques des cannabinoïdes. Nous avons également inclus dans cette analyse, les résultats de recherche plus récentes.

La deuxième étape de notre recherche a été une analyse de la qualité scientifique des diverses publications sur les sujets choisis au moyen de l'Echelle d'Oxford (Jadad, Moore, Carroll et al.,...1996). Cette échelle consiste en trois notes qui évaluent le degré de randomisation, le caractère «aveugle » de l'étude et la description des patients qui ont quitté l'étude avant qu'elle ne soit terminée.

L'évaluation de la méthodologie expérimentale et de la qualité scientifique s'est faite selon des critères stricts compte tenu de l'impact social et politique du projet. Les études ne répondant pas à ces critères ont été exclues de la méta-analyse.

Notre analyse de la littérature scientifique nous a révélé qu'une méta-analyse n'était pas réalisable en ce qui concerne l'application thérapeutique des cannabinoïdes dans l'anorexie et la cachexie liée au cancer et au SIDA, compte tenu du manque de conformité dans la traduction de concepts abstraits en termes opérationnels et de présentation des résultats. Il n'est toutefois pas clair si un médicament basé sur le cannabis et visant à augmenter l'appétit des malades, répond encore à un besoin dans la médecine occidentale actuelle. Des recherches récentes soulignent en effet, l'efficacité et la tolérance de l'acétate de megestrol, comme stimulant de l'appétit dans l'anorexie et la cachexie liée au cancer et au SIDA.

Une méta-analyse n'a également pas été possible en ce qui concerne l'application thérapeutique des cannabinoïdes dans l'anorexie et la cachexie liée à la maladie d'Alzheimer, une seule étude ayant été publiée sur le sujet. Les études actuelles s'intéressent plutôt à la diminution de l'agitation dans la maladie d'Alzheimer. Ceci pourrait toutefois avoir des implications pour le traitement symptomatique de l'anorexie dans la maladie d'Alzheimer,

dans la mesure où des études récentes suggèrent que les problèmes de comportement sont à l'origine de l'anorexie chez ces patients (White, McConnell, Bales et al., 2004).

Il est toutefois trop tôt pour tirer des conclusions scientifiques concernant l'efficacité de l'usage médicinal du cannabis et des cannabinoïdes dans l'anorexie et la cachexie. Outre la nécessité d'une étude scientifique multicentrique, l'usage thérapeutique du cannabis et des cannabinoïdes dans la maladie d'Alzheimer devrait aussi conduire à un débat éthique.

L'étude la plus importante et la mieux étayée réalisée à ce jour concernant l'usage médicinal du cannabis a été commanditée par la Chambre des Lords en Grande-Bretagne. Sur leur recommandation, une vaste étude (660 patients) multicentrique, randomisée, en double-aveugle avec placebo a été entreprise pour évaluer la valeur thérapeutique des cannabinoïdes dans la spasticité des patients atteints de sclérose en plaques. Les résultats de cette étude ne mettent pas en évidence d'amélioration objective de la spasticité bien que les patients signalent une amélioration subjective de la spasticité et des douleurs. Les auteurs émettent l'hypothèse que cette discordance pourrait être liée à un manque de sensibilité des échelles utilisées, ne permettant pas de mettre en évidence un bénéfice léger mais cliniquement significatif du traitement (Zajicek, Fox, Sanders et al., 2003).

Notre analyse de la recherche concernant l'usage des cannabinoïdes dans la maladie de La Tourette met en évidence que toutes les publications à ce sujet proviennent d'un seul groupe, en l'occurrence du groupe de Müller-Vahl à l'Université de Hanovre en Allemagne. Les 5 publications analysées proviennent de 2 études cliniques, avec plusieurs patients qui ont participé aux deux études. En outre, une analyse qualitative n'a pas pu être réalisée à cause du manque de conformité dans la présentation des résultats et de l'absence de données individuelles des patients.

Comme Zajicek et al. (Zajicek, Fox, Sanders et al., 2003), Müller-Vahl et al. rapportent une amélioration subjective des symptômes, sans amélioration objective (Müller-Vahl, Schneider, Koblenz et al ; 2002 ; Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al ; 2003). Les auteurs attribuent cette discordance au manque de sensibilité des échelles de mesure utilisées.

Beaucoup d'études concernant l'usage médicinal du cannabis concernent leur effet anti-émétique dans le cadre d'un traitement chimiothérapeutique. La plupart des études datent de la première moitié des années 80. C'est aussi la seule indication dans laquelle une méta-analyse ait été publiée. Cette méta-analyse confirme l'efficacité des cannabinoïdes comme anti-émétiques mais au prix d'effets secondaires qui sont plus marqués que ceux d'autres anti-émétiques (Tramer, Carroll, Campbell et al. 2001). Il n'existe pratiquement plus de publications concernant l'usage du cannabis comme anti-émétique au cours de la dernière décennie. Des résultats positifs sont, par contre, publiés régulièrement avec d'autres anti-émétiques plus récents comme les agonistes des récepteurs sérotoninergiques. Ces progrès dans la prévention des effets émétiques de la chimiothérapie joints aux effets secondaires potentiels des cannabinoïdes ont rendus ces derniers obsolète.

Les études les plus actuelles concernent la valeur analgésique des cannabinoïdes. Une tentative de méta-analyse sur ce sujet par Campbell, Tramer, Carroll et al. (2001) n'avait pas permis une analyse quantitative en raison des différences méthodologiques entre les différents rapports. L'analyse qualitative de ces publications suggérait que les cannabinoïdes ne sont pas plus efficace que la codéine dans le contrôle de la douleur aiguë et que les effets secondaires psychotropes sont dose-dépendants (Campbell, Tramer, Carroll et al. , 2001).

Les recherches actuelles concernent essentiellement leur valeur analgésique dans les douleurs neuropathiques. Depuis 2003, 5 études randomisées, en double aveugle avec placebo ont été

publiées dans des revues avec comité de lecture internationaux. Toutes ces publications concluent à une nette diminution des douleurs suite au traitement par cannabinoïdes. Notre analyse de la littérature la plus récente suggère qu'une méta-analyse, basée sur les résultats de ces études et d'autres études en cours, devrait être possible fin 2005.

Notre projet de recherche visait à explorer les connaissances actuelles en matière d'efficacité et d'efficience du traitement par cannabis et cannabinoïdes. En dépit des progrès accomplis dans le domaine de la pharmacologie et de la neurobiologie des cannabinoïdes, ce domaine est actuellement en voie de développement (Childers & Breivogel, 1998). Ceci implique que le rayon d'application des cannabinoïdes pourrait changer ou s'étendre dans un futur proche. Nous recommandons pour ces nouveaux usages du cannabis, des études sur une large échelle comme celles de Zajicek, Fox, Sanders et al. (2003) dans la spasticité des patients atteints de sclérose en plaques.

Nous suggérons également des recherches sur le développement de techniques de mesures capables de détecter un effet clinique faible mais cliniquement significatif. Il serait souhaitable que ces méthodes de mesure soient appliquées uniformément dans les recherches sur le cannabis et que les résultats soient rapportés de manière standardisée afin de permettre une analyse quantitative des résultats des diverses études.

Nous n'avons malheureusement pas eu accès pour notre recherche aux données individuelles des patients des différentes études. Ceci pourrait être amélioré par l'établissement d'une base de données sur Internet afin de faciliter les méta-analyses.

En conclusion, nous voudrions souligner que, s'il est actuellement impossible tirer des conclusions scientifiquement fondées des recherches dans certaines indications du traitement par cannabinoïdes, ceci n'implique nullement que ce traitement soit inefficace.

« l'absence de preuves de l'efficacité est différente de la preuve de l'inefficacité.. »

(Campbell, Tramèr, Carroll et al., 2001)

- Campbell, F., Tramèr, M., Carroll, D. et al. (2001a). Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain ? A qualitative systematic review. *BMJ*, Vol. 323: 1 – 6.
- Jadad, A., Moore, A., Carroll, D et al. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary ? *Controlled Clinical Trials*, 17, 1-12.

- Müller-Vahl, K., Schneider, U., Koblenz, A. et al. (2002). Treatment of Tourette's syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry*, Vol. 35: 57-61.
- Müller-Vahl, K., Schneider, U., Prevedel, H. et al. (2003). Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 64 (4):459-465.
- Pascual Lopez, A., Roque I Figuls, M., Urrutia Cuchi, G. et al. (2004). Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Journal of Pain and Symptom Management*, Vol. 27 (4): 360-369.
- Tramèr, M., Carroll, D., Campbell, F. et al. (2001). Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *British Medical Journal*, Vol. 323: 16-21.
- White, H., McConnell, E., Bales, C. et al. (2004). A 6-month observational study of the relationship between weight loss and behavioral symptoms in institutionalized Alzheimer's disease subjects. *Journal of the American Medical Doctors Association*, Vol. 5 (2): 89-97.
- Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H. et al. (2003). Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, Vol. 363: 1517-1526.