



**HAL**  
open science

## Utilisation du Marinol® en France : enquête auprès des prescripteurs

Sarah Lejczak

► **To cite this version:**

| Sarah Lejczak. Utilisation du Marinol® en France : enquête auprès des prescripteurs. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932246

**HAL Id: hal-01932246**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932246v1>**

Submitted on 23 Nov 2018

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2017

# **THESE**

Pour obtenir le grade de

## **DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de médecine générale par

**LEJCZAK SARAH**

Le 30 Octobre 2017

## **UTILISATION DU MARINOL® EN FRANCE : ENQUETE AUPRES DES PRESCRIPTEURS**

### **Membres du jury :**

Président : Mr. Le Professeur Marc Debouverie (directeur de thèse)

Juges : Mr. Le Professeur Paolo Di Patrizio

Mr. Le Maître de Conférences Guillaume Vogin

Mr. Le Docteur Hubert Rousselot

Mr. Le Docteur Patrick Vauthier

4 septembre 2017



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Pr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER  
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE  
Professeur Yves MARTINET - Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE - Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON - Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie - virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI - Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI



**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE  
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**A mon président de jury et directeur de thèse :**

M. Le Professeur Marc Debouverie

Professeur et chef de service de neurologie du Centre Hospitalo-universitaire de Nancy.

Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse sur ce sujet, un peu polémique, qui m'intéressait. Je vous remercie également d'avoir été durant mon stage au service de neurologie une oreille attentive et bienveillante. J'espère que nous publierons cette enquête dans une revue intéressée et lue par des médecins francophones.

Enfin, je suis ravie que vous accueilliez au sein du service de neurologie au centre de la douleur, moi qui ne suis finalement pas neurologue.

**A mon juge:**

M. Le Professeur Paolo Di Patrizio

Professeur de médecine générale.

Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de mémoire sur un sujet plutôt houleux au conseil scientifique. En tant qu'addictologue je sais que le sujet vous a bien intéressé et j'espère que nous publierons bientôt cette revue de la littérature.

**A mon juge:**

M. Le Docteur Guillaume Vogin

Maître de Conférences Universitaire et Praticien Hospitalier en Radiothérapie à l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

Je te remercie d'avoir accepté d'être dans mon membre du jury après t'être intéressé à mon sujet autour d'une assiette de purée à la cantine. Je sais que ce sujet est bien loin de la radiothérapie, mais tu prescris aussi des médicaments contre les nausées alors pourquoi pas un jour le Marinol ®.

**A mon juge:**

M. Le Docteur Hubert Rousselot

Chef de service du SSSPO (Service interdisciplinaire de Soins de Support pour patient en Oncologie) à l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

Je vous remercie de m'avoir accueilli au SSSPO, d'avoir tout fait pour que je puisse apprendre un maximum de choses et de continuer à parfaire mes compétences avec une collaboration en consultation pluridisciplinaire. Nous avons encore un peu de travail pour le poster à la SFETD en novembre !

**A mon juge:**

M. Le Docteur Patrick Vauthier, médecin généraliste.

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris sur la médecine générale. Le fait d'être le médecin de famille est un exercice bien difficile et j'admire vos compétences si variées et votre réactivité. Je ne sais toujours pas comment vous faites pour faire autant d'heures et n'être jamais énervé ni stressé par vos patients.

### **A l'équipe du CETD:**

Je vous remercie toutes pour votre accueil et votre enthousiasme à l'idée que je puisse revenir travailler avec vous tous. J'ai hâte de pouvoir faire des consultations pluri-disciplinaires !

Merci Philippe de m'avoir, à l'insu de votre plein grès, trouvé mon sujet de thèse ! Je sais que je ne suis pas neurologue, mais après tout vous allez encore avoir quelques années pour m'enseigner votre savoir ! Et comme d'habitude je vous dirai : « j'ai une nouvelle idée... ».

### **A l'équipe du SISSPO:**

Je vous remercie tous pour votre accueil et tout l'enseignement que vous m'avez apporté et que vous m'apporterez encore sur ce monde si particulier des soins de support en cancérologie.

### **A mes co-internes :**

Merci à toi Timothée, même si tu étais mon chef je t'ai connu interne comme moi et tu m'as appris énormément de choses. Je passerai te voir sur Curie avec toutes mes formations parisiennes !

Un grand merci à mes co-internes Julie, Guillaume et surtout Matthieu qui ont tout fait pour que je rende ma thèse en temps et en heures ! Gros fous rires dans le bureau du 1<sup>er</sup> G, je ne n'oublierai pas ce serrage de coude entre galériens !

### **A ma famille :**

Bac + 11, je sais qu'il était temps pour vous que je passe enfin ma thèse ! Merci chers parents de m'avoir soutenue toutes ces années, de m'avoir laissée globe trotter dès que j'étais libre à des milliers de kilomètres bien que cela vous angoissait. Merci de m'avoir inculquée cet esprit de compétition et de détermination à tout faire pour réaliser un projet qui tient à cœur. Je n'ai pas encore fini ma liste d'objectifs mais je vous promets de la terminer.

Chris, je suis fière de t'avoir motivé à faire médecine, d'autant qu'en plus tu as moins de mal que moi, enfin jusqu'au moment où tu as dit oui à l'obstétrique ! Use the force Bro !

Estelle tu seras une superbe prof<sup>e</sup> et si je fais un jour de l'universitaire tu devras m'enseigner la pédagogie et ta patience que j'admire.

### **A mes amis :**

A mes amis de la fac, galériens en groupe depuis la D1 ! Même si on se voit moins depuis l'internat, rien n'a changé entre nous ! Merci de m'avoir épaulé à travers vos appels et

messages. Un petit clin d'œil à ma Team avec qui la traversée du Canada et notre stage à Montréal resteront inoubliables !

Merci à Carine, ma superbe ingénieure grande prêtresse d'Excel, pour m'avoir aidée à faire mes tableaux de statistiques même si le contenu te paraissait bien incompréhensible ! Merci à toi et Arnaud de m'avoir soutenue jusqu'à la fin (et même pour l'oral) et de me laisser squatter chez vous pendant mes nombreux séminaires parisiens !

**A mon cher Arnaud :**

Je n'y serais jamais arrivée sans toi qui me soutiens moralement tous les jours et me corrige ma jargonaphasie que toi seul, avec les années, comprend parfaitement. Tu seras un excellent maître de conférence et encadrant de doctorants (même de médecine). Juste merci.

## SERMENT D'HYPOCRATE

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

## **TABLE DES MATIERES**

<b>I INTRODUCTION .....</b>	<b>17</b>
<b>1 CANNABIS : CELEBRE PLANTE PALMISEQUEE.....</b>	<b>19</b>
1.1 Une redécouverte au XIXème siècle .....	19
1.2 Le cannabis au XXème siècle : politiques et législations.....	20
1.2.1 Le cannabis récréatif.....	20
1.2.2 Le cannabis médical .....	23
1.3 Le cannabis au XXIème siècle .....	31
<b>2 COMPOSITION DU <i>CANNABIS SATIVA</i> ET INTERACTION CHEZ L’HOMME .....</b>	<b>33</b>
2.1 Composition chimique du Cannabis sativa .....	33
2.2 Les endocannabinoïdes humains .....	35
2.3 Pharmacologie et pharmacodynamie des cannabinoïdes chez l’Homme....	35
2.3.1 Le système endocannabinoïde: les récepteurs humains.....	35
2.3.2 Interaction entre CB1-CB2 et cannabinoïdes .....	37
<b>3 UTILISATIONS THERAPEUTIQUES DU CANNABIS.....</b>	<b>40</b>
3.1 Antiémétique .....	40
3.1.1 Traitements antiémétiques classiques.....	40
3.1.2 Alternative cannabinoïdique .....	41
3.2 Stimulant de l’appétit .....	42
3.3 Antalgique et anti-spastique .....	43
3.3.1 Traitements antalgiques et anti-spastiques classiques .....	43
3.3.2 Alternative cannabinoïdique .....	45
3.4 Autres utilisations informelles.....	48
<b>4 PRESCRIPTION DE CANNABINOIDES DANS LE MONDE .....</b>	<b>49</b>
4.1 Le cannabis médical à l’échelle mondiale.....	49
4.2 L’impact de la légalisation du cannabis aux USA.....	53
4.3 L’impact de la légalisation du cannabis au Canada.....	58
4.4 L’impact de la légalisation en Europe sur l’utilisation médicale du cannabis .....	60
4.5 L’utilisation du Marinol® en France.....	62
<b>II ARTICLE .....</b>	<b>63</b>
<b>III PERSPECTIVES ET CONCLUSION .....</b>	<b>77</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

Δ-9-THC ou THC : Delta-9-tetrahydrocannabinol  
\$ : Dollar américain  
2-AG : 2-Arachidonoylglycérol  
5HT3 : récepteurs 5-hydroxytryptamine  
AA : acide arachidonique  
AEA : Anandamide  
AFP : Agence France Presse  
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
AMP : adénosine monophosphate  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
ATP : adénosine triphosphate  
ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative  
AVC : accident vasculaire central  
BDSP : banque de données en santé publique  
BPI : *Brief Pain Inventory*  
Ca<sup>2+</sup> : canaux calciques  
CB1 : récepteurs cannabinoïdes de type 1  
CB2 : récepteurs cannabinoïdes de type 2  
CBD : Cannabidiol  
CBN : Cannabinol  
CETD : Centres d'Etudes et de Traitement de la Douleur  
CHUM : Centre Hospitalier Universitaire de Montréal  
DAG : diacylglycérol  
DAGL : diacylglycérol lipase  
DEA: *Drug Enforcement Administration*  
DHHS : *Department of Health and Human Service*  
DSM-IV : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*  
EMCDDA : *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*  
ESPT ou PTSD : *posttraumatic stress disorder*  
ETA : éthanolamine  
FAAH : hydrolase d'amide d'acide gras  
FDA : *Food And Drug Administration*  
GABA : acide gamma-aminobutyrique  
GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*  
IASP : *International Association for Study of Pain*  
ISRSN : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline  
K<sup>+</sup> : canaux potassiques  
MAGL : monoacylglycérol-lipase  
MICI : Maladies Inflammatoire Chroniques de l'Intestin  
NAPE : N-arachidonoylphosphatidyléthanolamine  
NCI : *National Cancer Institute*  
NIDA : *National Institute on Drug Abuse*  
NORML : *National Organization for the Reform of Marijuana Legislation*  
OMC : *Office of Medicinal Cannabis*  
OMS : Organisation mondiale de la Santé  
ONU : Organisation des Nations Unies  
PLD : phospholipase-D  
RU : Royaume-Uni  
SEP : Sclérose en Plaque  
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise  
THCV : Delta-9-tétrahydrocannabivarine  
TRPVs : *Transient Receptor Potential Channel*  
UE : Union Européenne  
UNODC: *United Nation Office on Drugs and Crime*  
USA : *United State of America*  
VIH : virus de l'immunodéficience humaine



## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Les 3 espèces de cannabis.....	17
Figure 2: Les médicaments du XIX <sup>ème</sup> siècle à base de <i>Cannabis sativa</i> .....	19
Figure 3: Saisies douanières (de plus de 10kg) de résine de cannabis en 2014 dans le monde <sup>7</sup> .....	21
Figure 4: Les différentes formes de consommation du cannabis. ....	21
Figure 5: Saisies douanières (supérieures à 160 kg) de marijuana en 2014 dans le monde <sup>7</sup> .....	22
Figure 6: Accès au cannabis médical et/ou récréatif dans les différents états aux USA en 2017 <sup>7</sup> .....	23
Figure 7: Classification des substances à usage contrôlé par la FDA <sup>11</sup> .....	25
Figure 8: Les 29 états aux USA autorisant le cannabis médical en 2017 <sup>2</sup> .....	26
Figure 9: Patients aux USA officiellement traités par cannabis médical au 1 <sup>er</sup> mai 2016 <sup>2</sup> .....	27
Figure 10: Evolution des infractions pénales en Europe relatives à l'utilisation, la possession ou la revente de drogue en 2017 <sup>6</sup> .....	28
Figure 11: Pénalités prévues par la loi pour la consommation de cannabis dans l'EU, la Norvège et la Turquie en 2017 <sup>6</sup> .....	28
Figure 12: Pénalités prévues par la loi pour la possession de cannabis à usage personnel (infraction mineure) dans les pays de l'EU, Norvège et Turquie en 2017 <sup>6</sup> .....	29
Figure 13: Etats des législations sur l'usage et la détention du cannabis chez les 28 membres de l'EU en mars 2016 <sup>13</sup> .....	29
Figure 14: Les 5 types de cannabis médical disponibles dans les pharmacies hollandaises <sup>14</sup> .....	31
Figure 15: Les différentes galéniques du cannabis médical disponibles à travers le monde en 2017 <sup>6</sup> .....	32
Figure 16: Structure de 7 cannabinoïdes présents dans le <i>C. sativa</i> <sup>18</sup> .....	34
Figure 17: Les endocannabinoïdes humains <sup>18</sup> .....	35
Figure 18: Les récepteurs CB1 au niveau cérébral <sup>1</sup> .....	36
Figure 19: Courbes concentration-réponse des composés cannabinoïdiques sur le récepteur CB1 <sup>21</sup> .....	37
Figure 20: Le système endocannabinoïdes dans le système nerveux <sup>19</sup> .....	39
Figure 21: Classement des médicaments en France <sup>26</sup> .....	41
Figure 22: Recommandations internationales de 2015 basées sur la classification GRADE pour le traitement des douleurs neuropathiques <sup>31</sup> .....	45
Figure 23: Tableau récapitulatif des études ayant prouvé une amélioration des douleurs avec l'utilisation du cannabis (moyenne de 30% d'amélioration) <sup>23</sup> .....	46
Figure 24: Résumé des 5 essais cliniques randomisés avec groupe contrôle sur l'utilisation du cannabis inhalé dans le cadre de douleurs chroniques neuropathiques <sup>33</sup> .....	47

Figure 25: Utilisation du cannabis inhalé (récréatif et médical) dans le monde en 2014 sur au minimum une année <sup>7</sup> .....	49
Figure 26: Fiche de renseignements sur les traitements par cannabinoïdes destinés aux patients au Canada, version française, élaborée par le CHUM. ....	51
Figure 27: Maladie, blessures ou conditions pour lesquelles le cannabis est utilisé comme un médicament en Australie, Belgique, Danemark, Finlande, Allemagne et au RU <sup>39</sup> .....	52
Figure 28: Recommandations médicales rapportées par les cultivateurs ayant un diagnostic de leur maladie en Australie, Belgique, Danemark, Finlande, Allemagne et au RU <sup>39</sup> .....	52
Figure 29: Association entre la loi sur le cannabis médical et la mortalité par overdose d'opioïdes les années suivantes son autorisation aux USA de 1999 à 2010 <sup>42</sup> .....	53
Figure 30: (A) séjours hospitaliers pour un abus ou une dépendance au cannabis, (B) appels au centre anti-poisons Rocky Mountain. La ligne en pointillés sur les 2 graphiques correspond à Juillet 2009 <sup>46</sup> .....	55
Figure 31: Evolution du nombre d'admission aux urgence au cours du temps pour consommation de marijuana, cocaïne et héroïne seules ou en association entre 2004 et 2011 aux USA (62 % en plus pour le cannabis en association et augmentation de 100 % en association, P < 0.05) <sup>48</sup> .....	56
Figure 32: Comparaison des échantillons d'utilisation des drogues en fonction de l'utilisation du cannabis (p < 0.01) <sup>49</sup> .....	57
Figure 33: Prévalence de la prescription de cannabinoïdes dans l'année précédente le sondage chez les médecins de la région d'Abitibi-Témiscamingue au Québec par indication thérapeutique (CNCP= douleur chronique non cancéreuse) <sup>53</sup> .....	59
Figure 34: Substitution médicamenteuse par le cannabis en fonction de l'étiologie <sup>54</sup> .....	59
Figure 35: Prévalence (barres verticales) et taux de prévalence (axis) de l'utilisation médicale de cannabis aux Pays-Bas de 2003 à 2010 <sup>57</sup> .....	61
Figure 36: Co-médication en fonction de la variété de cannabis. Les résultats sont exprimés en pourcentage sur le total d'utilisateurs dans chaque catégorie <sup>57</sup> .....	61

## I INTRODUCTION

De nos jours, de nombreux symptômes sont traités rapidement et simplement par la prise d'une molécule appropriée contenue dans un médicament qui va agir et soulager. Tout cet arsenal thérapeutique est issu à la fois de la recherche de pointe actuelle mais également de savoirs accumulés au fil des âges par l'espèce humaine. Selon les cultures et les époques la connotation ainsi que l'usage d'une substance peut varier. C'est le cas du cannabis ou chanvre indien.

Cette plante, dont les premiers écrits retracent son origine en Asie il y a 5000 ans, fait partie de la famille des *cannabaceae*, dont le houblon (*Humulus lupulus*) en est l'autre célèbre membre.

Il existe 3 variétés de cannabis, *ruderalis*, *sativa* et *indica*, (reconnaissables à leurs feuilles en forme de main) qui sont utilisées de nos jours majoritairement dans l'industrie du textile. Leur culture étant uniquement possible si leur concentration en Delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ -9-THC) ne dépasse pas 0,2 % à pleine maturité.



Figure 1: Les 3 espèces de cannabis.

L'utilisation à des fins médicales du cannabis remonterait aux alentours de 2737 avant J-C en Asie pour se diffuser secondairement de manière informelle de l'Asie mineure à l'Amérique entre le V et XVIIIème siècle<sup>1</sup>.

Toute l'histoire du cannabis est retracée dans les 2 musées qui lui sont entièrement consacrés, à Amsterdam (Pays-Bas) depuis 1985 et à Montevideo (Uruguay) depuis 2016.

Le but de cette thèse est de réaliser une enquête sur la prescription de Marinol®, extrait de Delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ -9-THC ou THC), en France depuis 2004 auprès des médecins agréés *via* un questionnaire informatisé envoyé individuellement.

Pour réaliser cette enquête, nous avons à notre disposition une partie des données de L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (base e-Saturne) qui rapporte que depuis 2006, 377 patients ont été traités par Marinol®. Les données récentes sur tout le territoire font état de 207 patients mis sous Marinol® entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 décembre 2016. Sur ce fichier, chaque ligne représente un patient ayant bénéficié d'une demande d'ATUn ou de son renouvellement (tous ont reçu des comprimés de 2,5 mg de Marinol®, seule forme galénique autorisée en France) avec son lieu de prescription. La posologie n'est pas connue ni l'indication de cette prescription.

Les documents de l'enquête menée par la Société Française d'Evaluation et de Traitement de la douleur (SFETD) auprès de ses adhérents du 15 au 30 novembre 2015 sur l'utilisation du Marinol® en France nous ont été transmis (questionnaires et résultats). Grâce à ces documents j'ai pu réaliser un recoupage des données pour pouvoir contacter les prescripteurs de Marinol® de manière individuelle.

La littérature scientifique utilisée provient de Pubmed, Researchgate, Cochrane Library, SUDOC (revues, thèses et mémoires français) et la banque de données en santé publique (BDSP).

Les mots clés employés pour les recherches sont *Medical cannabis/marijuana*, *Marinol/dronabinol- clinical trials* (essais cliniques) – *human endogenous cannabinoid system* (système endocannabinoïde humain)

J'ai également parcouru les bases de données en santé publique gouvernementales telles que celle de la Haute Autorité de Santé (HAS), de la *Food And Drug Administration* (FDA), mais également celle traitant le sujet des drogues comme *l'European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) ou l'UNODC (*United Nation Office on Drugs and Crime*) au niveau mondial.

Plusieurs sites internet officiels de différentes sociétés savantes telle que la SFETD, et de *l'International Association for the Study of Pain* (IASP) m'ont servis de support pour réaliser cette thèse.

# 1 CANNABIS : CELEBRE PLANTE PALMISEQUEE

Entre le V et le XVIII<sup>ème</sup> siècle, le chanvre indien s'est répandu pour la culture textile de l'Asie à l'Amérique en passant par le Moyen-Orient et l'Europe. L'utilisation médicinale est restée très informelle. On retrouve quelques écrits de son utilisation en tant qu'analgésique et anesthésiant au Moyen Orient au temps des croisades. En Occident, on retrouve des textes d'herboristes qui le vendaient contre les nausées et l'inflammation articulaire. Les propriétés médicinales du cannabis ont été redécouvertes au moment de la première révolution industrielle<sup>2</sup>.

## 1.1 Une redécouverte au XIX<sup>ème</sup> siècle

Sir William Brooke O'Shaughnessy, chirurgien et chimiste irlandais qui parti en Inde pendant 7 ans, introduisa le *Cannabis sativa* (*C. sativa*) dans la pharmacie moderne occidentale. Outre son travail sur le télégraphe, il découvrit les propriétés thérapeutiques analgésiques de cette plante en expérimentant des extraits sur des chiens puis sur ses patients atteints du tétanos. Sa première publication sur le cannabis et ses effets thérapeutiques sur l'Homme de 1839 à Calcutta fut relayée en 1843 dans le *Provencial Medical Journal*<sup>3</sup>. Cet article qui fit le tour de l'Occident permit l'entrée du *C. sativa* dans la pharmacie au même titre que la morphine ou l'opium. Le premier extrait cannabinique fut commercialisé en 1841 au Royaume-Uni (RU) par Mr Squire, pharmacien à Londres, à qui O'Shaughnessy avait donné un stock important pour en faire un médicament hospitalier. La commercialisation de ce produit pris rapidement beaucoup d'ampleur et son exportation commença dès 1866 en France puis aux *United State of America* (USA)<sup>4</sup>.



Figure 2: Les médicaments du XIX<sup>ème</sup> siècle à base de *Cannabis sativa*.

## 1.2 *Le cannabis au XXème siècle : politiques et législations*

Entre la fin du XIXème siècle et le début des années 1930 en Occident, l'abus de cannabis en tant que drogue récréative, et ses mésusages thérapeutiques ont conduit progressivement à une méfiance générale de l'utilisation des extraits de *C. sativa*.

En 1931, l'utilisation récréative du cannabis est interdite aux USA. En 1937 tout producteur doit payer une taxe et en 1941 il est retiré de la vente pour être reclassé par la *Food and Drug Administration* (FDA) dans la catégorie I des médicaments soit drogue interdite<sup>5</sup>.

En 1961 le *C. sativa* (non utilisé par l'industrie textile) est inscrit en tant que drogue illicite à la Convention de l'Organisation des Nations Unies (ONU) signée par 185 pays qui s'engagent à lutter contre les stupéfiants illégaux.

Le trafic de cannabis s'est intensifié entre 1980 et 1990 dans le monde entier avec des pays producteurs qui distribuent leur récolte sur des marchés précis qui sont toujours d'actualité. Cette hausse de la consommation illégale s'explique d'un côté par l'épidémie de Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), le développement des chimiothérapies très émétisantes, mais également par l'assouplissement de la loi dans plusieurs pays pour le côté récréatif.

### 1.2.1 *Le cannabis récréatif*

#### 1.2.1.1 *Législation européenne*

Dès 1976, les Pays-Bas sont le premier pays à assouplir la loi concernant le cannabis. Il est en effet possible pour sa consommation personnelle de détenir 5 g de cannabis quelle que soit sa forme, mais également la vente dans les célèbres coffee-shop (stock de maximum 500 g)<sup>6</sup>. Bien que la consommation soit autorisée, le transport et la production de *C. sativa* aux Pays-Bas ne sont pas permis sur le territoire, ce qui a développé un trafic illégal très important. Pour endiguer ce trafic, les autorités sont en train à l'heure actuelle, en 2017, de préparer une loi autorisant et encadrant de manière officielle la production locale de *C. sativa*<sup>6</sup>.

Les saisies des douanes ne sont qu'une infime partie de la production illégale mondiale mais elles permettent une extrapolation réaliste des répartitions géographiques du commerce et de la production (figure 3 et 5). Pour le marché européen, dont la France est le

plus gros consommateur, le premier exportateur est le Maroc (au niveau du Rif) sous forme de barrette condensée appelée « *hasish* ou *shit* ». La France interdit l'usage du cannabis depuis 1953 et fait partie paradoxalement des pays où la répression pour détention de drogue est la plus sévère au monde.

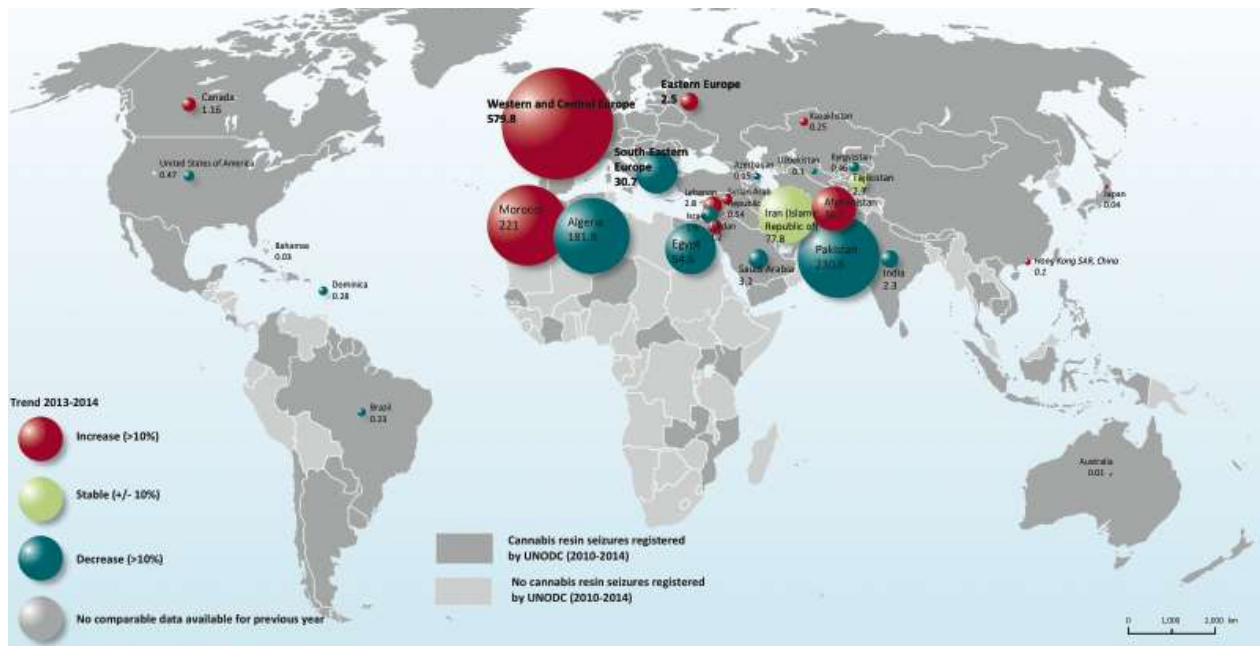


Figure 3: Saisies douanières (de plus de 10kg) de résine de cannabis en 2014 dans le monde<sup>7</sup>.

### 1.2.1.2 Législation en Amérique

En Amérique du Nord comprenant le Canada et les USA, on retrouve sur le marché illégal la forme séchée des têtes de *Cannabis* appelée « Marijuana ou herbe » produite majoritairement par la Colombie, le Brésil et le Mexique (figure 5).



Figure 4: Les différentes formes de consommation du cannabis.

En décembre 2013, pour endiguer ce trafic illégal intérieur et l'exportation vers l'Amérique du Nord, l'Uruguay est devenu le premier pays au monde à légaliser la production, distribution et consommation de *C. sativa*. La loi autorise une culture personnelle de 6 plants par personne, soit 40 g de consommation par mois ou une culture en association officielle. Les uruguayens pouvaient déjà le fumer légalement depuis 40 ans avec la même législation que pour le tabac en Europe. Les restrictions toujours applicables sont l'interdiction de fumer du cannabis sur les lieux publics, d'utiliser un véhicule après en avoir consommé et aucune revente aux femmes enceintes, mineurs et aux étrangers. Les 2 premiers volets de la loi qui sont la production et la consommation ont été appliqués dès 2013. Le dernier volet concernant la distribution officielle encadrée par l'état vient de débiter en juillet 2017, le temps que le fichier national des clients soit effectif et utilisable par les pharmaciens<sup>7</sup>.

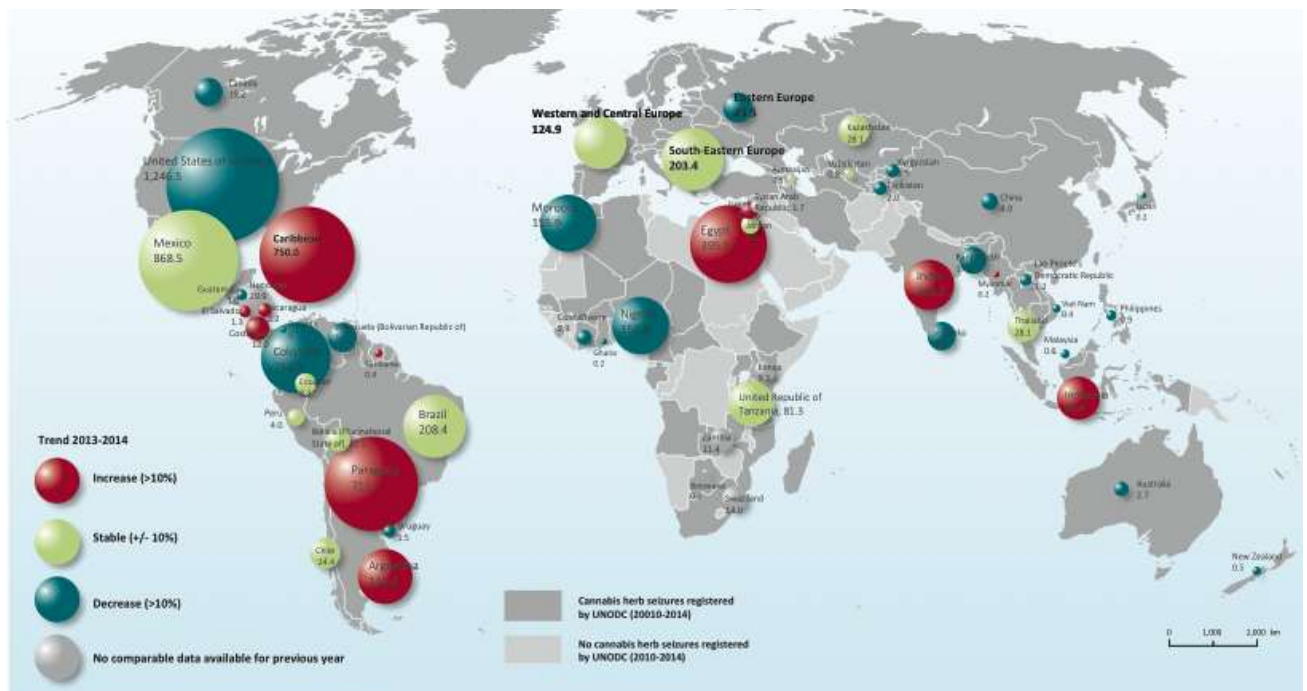


Figure 5: Saisies douanières (supérieures à 160 kg) de marijuana en 2014 dans le monde<sup>7</sup>.

En 2014, le Colorado est devenu le premier état américain à légaliser le cannabis pour un usage récréatif. Depuis cette loi, le chiffre mensuel de recettes pour les autorités du Colorado est d'environ 100,6 millions Dollars (\$) (59,2 \$ pour le récréatif + 41,4 \$ pour le médical)<sup>5</sup>. En 2017, on décompte 8 états qui ont légalisé le cannabis pour un usage récréatif (figure 6).



Le 1<sup>er</sup> juillet 2018, le Canada deviendra le 2<sup>ème</sup> pays au monde à légaliser le cannabis pour une utilisation récréative.



Figure 6: Accès au cannabis médical et/ou récréatif dans les différents états aux USA en 2017<sup>7</sup>.

### 1.2.2 Le cannabis médical

Jusque dans les années 1930 les préparations de *C. sativa* étaient produites par différents laboratoires pharmaceutiques à travers le monde, Merck en Allemagne, Bourroughs et Wellcome & Co au RU, Squibb, Parke, Davis & Co et Eli Lilly aux USA<sup>8</sup>.

Dans les années 60 de nombreux chimistes ont travaillé sur l'identification des composés phyto-cannabinoïdes contenus dans le *C. sativa* ainsi que leurs actions respectives sur l'Homme.

Les décennies suivantes ont vu les extraits de cannabis se purifier notamment avec la découverte progressive des différents cannabinoïdes qui le composent et leur synthèse en laboratoire.

Depuis une décennie, dans certains états des USA, Canada ou encore aux Pays-Bas le cannabis médical fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique pour plusieurs pathologies.

A travers le monde, les politiques sur le *C. sativa* sont extrêmement variables, même au sein d'un même pays comme les USA ou d'un continent comme l'Europe à la fois sur le versant récréatif mais également sur le versant thérapeutique.

De l'autre côté du Pacifique, l'Australie et la Nouvelle Zélande sont en pleine mutation de leurs lois sur le cannabis médical. En plus des médicaments à base de dérivés phyto-cannabinoïdes, les extraits de cannabis à inhaler ne seront plus importés mais cultivés sur place<sup>9</sup>.

Concernant les pays asiatiques et d'Afrique très peu de données sont disponibles pour établir l'utilisation réelle du cannabis en distinguant le récréatif et le médical.

### **1.2.2.1 Législation en Amérique du Nord**

En 1972, la National Organization for the Reform of Marijuana Legislation (NORML) commence ses pétitions pour déclassifier le cannabis de drogue (catégorie I) à substance à usage contrôlé (catégorie II pour les stupéfiants tels la morphine) pour l'utilisation médicale.

Au début des années 1980, l'épidémie du Syndrome d'Immunodéficience Acquisée (SIDA) fait rage aux USA notamment à San Francisco, Philadelphie et Chicago où les malades redécouvrent les vertus antiémétiques et stimulantes de l'appétit du cannabis inhalé. La propagation de l'épidémie diffuse également l'utilisation médicinale du cannabis pour lutter contre l'amaigrissement et les vomissements provoqués par la maladie<sup>1</sup>.

Les premières études sur l'utilisation du cannabis médical pour lutter contre l'anorexie et les nausées/vomissements chez les patients atteints du VIH ou de cancers furent publiées. Ces essais thérapeutiques furent réalisés avec du *C. sativa* inhalé et le Marinol® (dronabinol), produit par Unimed pharmaceuticals contenant 100 % de THC à base d'extraits purs de *C. sativa*.

Cette molécule fut autorisée à la vente par la FDA en 1985 avec l'aval du *National Cancer Institute* (NCI) pour lutter contre les nausées et la cachexie chez les patients uniquement sous chimiothérapie<sup>10</sup>. Il fut placé dans la catégorie II (médicaments à usage très contrôlé avec fort risque d'abus type stupéfiants) et autorisé à la vente uniquement dans les pharmacies hospitalières. Au niveau fédéral, le cannabis est toujours dans la catégorie I de la FDA (figure 7), il reste donc une drogue et sa détention est répréhensible par la loi (voire annexe 1). Si il y a un conflit entre la loi fédérale et la loi de l'état c'est la loi fédérale (Court Suprême des USA) ou la plus stricte qui prévaut.

### Drug Scheduling Guide United States

<b>Schedule I</b>	Most potential for abuse and dependence No medicinal qualities Heroin, LSD, Marijuana, Ecstasy, Peyote
<b>Schedule II</b>	High potential for abuse and dependence Some medicinal qualities Vicodin, Cocaine, Meth, OxyContin, Adderall
<b>Schedule III</b>	Moderate potential for abuse/dependence Acceptable medicinal qualities Doctor's prescription required Tylenol with Codeine, Ketamine, Steroids, Testosterone
<b>Schedule IV</b>	Low potential for abuse and dependence Acceptable medicinal qualities Prescription required - fewer refill regulations Xanax, Darvon, Valium, Ativan, Ambien, Tramadol
<b>Schedule V</b>	Lowest potential for abuse/dependence Acceptable medicinal qualities Prescription required - fewest refill regulations Robitussin AC, Lomotil, Motofen, Lyrica

Figure 7: Classification des substances à usage contrôlé par la FDA<sup>11</sup>.

En 1992, la FDA élargit l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du Marinol® au traitement de l'anorexie des patients atteints du SIDA par le VIH ayant perdu du poids.

En novembre 1998, aux USA, la *Drug Enforcement Administration* (DEA) reclassa le Marinol® dans la catégorie III, permettant sa commercialisation dans toute officine avec une prescription moins contrôlée. Ce changement a permis une augmentation de 20 % des ventes la première année puis annuellement de 10 % jusqu'à l'arrivée d'autres médicaments contenant des dérivés phyto-cannabinoïdes. Le coût moyen du traitement médicamenteux à cette époque est d'environ 200 \$ par mois<sup>1</sup> soit l'équivalent d'une cigarette pure de marijuana pure par jour.

Le Cesamet® (nabilone), produit par Valeant Pharmaceuticals international, est un analogue synthétique du THC, déjà commercialisé en Australie et au RU depuis décembre 1982. Il fut autorisé par la FDA pour lutter contre les nausées/vomissements sous chimiothérapie pendant quelques semaines puis de nouveau interdit jusqu'en 2006 où il fut à nouveau autorisé avec une extension de son AMM pour le traitement des douleurs neuropathiques.

La NORML obtient gain de cause en 1996 quand la Californie fut le premier état américain à légaliser le cannabis médical avec sa proposition 215<sup>1</sup>, allant à l'encontre de la loi fédérale. Le cannabis inhalé étant disponible dans les dispensaires ou « centres de compassion » ou les « clubs d'acheteurs de cannabis » et les médicaments dans les pharmacies dispensant les stupéfiants.

La même année, trois pays (USA, Angleterre, Pays-Bas) ont émis des recommandations sur l'utilisation thérapeutique du cannabis qui furent harmonisées par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) dès 1997. L'OMS autorisa l'utilisation du cannabis pour lutter contre les nausées et vomissements sous chimiothérapie. Le dronabinol ayant montré son efficacité comme stimulant de l'appétit, d'autres recherches commencèrent pour démontrer son efficacité en tant qu'analgésique et anti-spastique<sup>12</sup>.

En août 1999, le Canada débloqua 1.5 million \$ par an pour un programme de recherche médicale sur le cannabis pour une durée de 5 années encadrée par le *Department of Health and Human Service* (DHHS)<sup>2</sup>.

En 2017, aux USA, 29 états sur les 51 autorisent le cannabis médical inhalé ou sous forme de médicaments (dronabinol, nabiximols et nabilone) alors que la loi fédérale l'interdit, produisant un vide juridique problématique pour des milliers de patients. La possession des médicaments contenant du cannabis ou sa forme séchée est toujours illégale sans prescription dans les états qui l'autorisent et complètement illégal dans les autres ne l'autorisant pas<sup>2</sup> (figures 8 et 9).



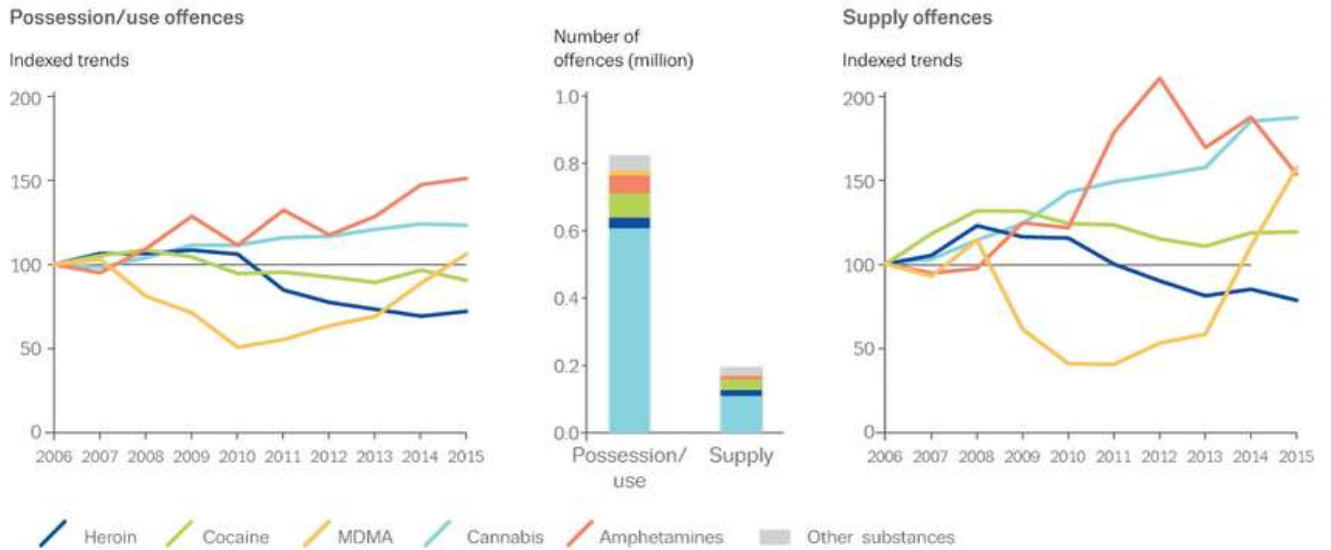
Figure 8: Les 29 états aux USA autorisant le cannabis médical en 2017<sup>2</sup>.



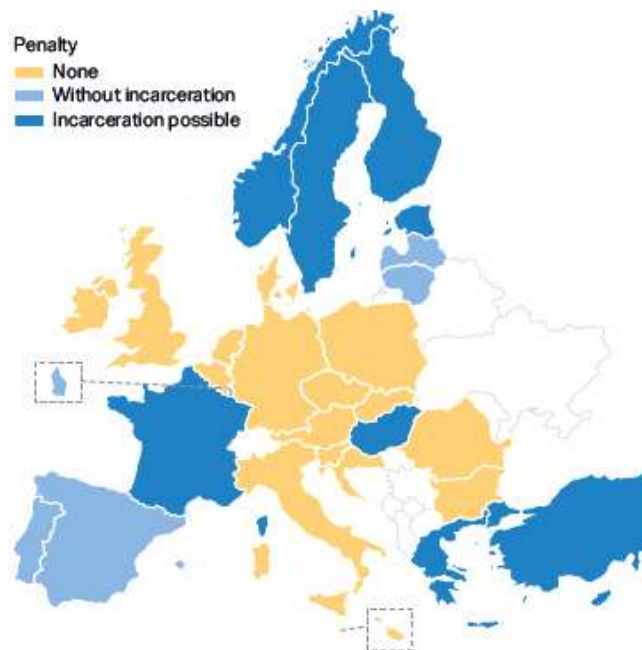
**Figure 9: Patients aux USA officiellement traités par cannabis médical au 1<sup>er</sup> mai 2016<sup>2</sup>.**

### 1.2.2.2 Législations européennes

En Europe, la législation sur le cannabis est très différente entre les 28 pays. Selon le rapport 2017 de l'*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)*<sup>6</sup>, aucun pays européen n'autorise officiellement le cannabis médical à fumer et tout conducteur sous l'emprise du cannabis (médical ou récréatif) sera sanctionné. La revente non officielle de *C. sativa* qu'il soit médical ou récréatif est une infraction pénale au sein des 28 membres. Les sanctions encourues pour la détention de *C. sativa* à usage personnel varient d'un pays à l'autre de l'infraction pénale à l'infraction administrative. On distingue 2 groupes, l'un sanctionne sans distinction tout type de substance considérée comme drogue, l'autre met à part le cannabis et sanctionne différemment les consommateurs selon la substance utilisée (héroïne, métamphétamine, cocaïne)<sup>13</sup> (figures 10-11-12). A noter que l'Espagne sanctionne la possession et la consommation de cannabis uniquement sur les lieux publics, pas au domicile des particuliers.



**Figure 10: Evolution des infractions pénales en Europe relatives à l'utilisation, la possession ou la revente de drogue en 2017<sup>6</sup>.**



**Figure 11: Pénalités prévues par la loi pour la consommation de cannabis dans l'EU, la Norvège et la Turquie en 2017<sup>6</sup>.**

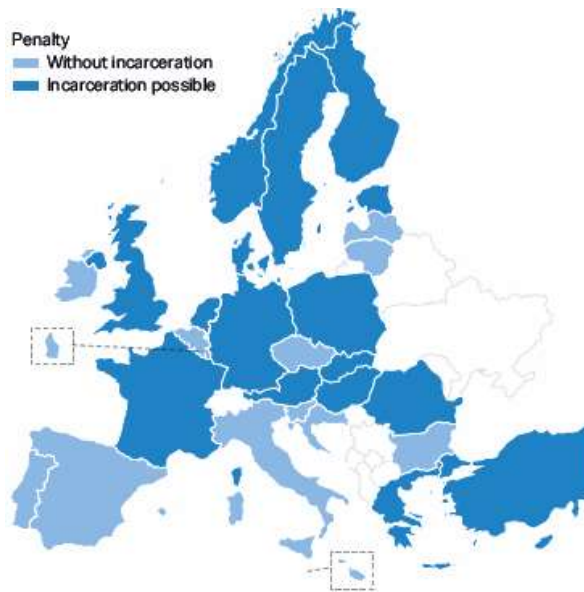


Figure 12: Pénalités prévues par la loi pour la possession de cannabis à usage personnel (infraction mineure) dans les pays de l'EU, Norvège et Turquie en 2017<sup>6</sup>.

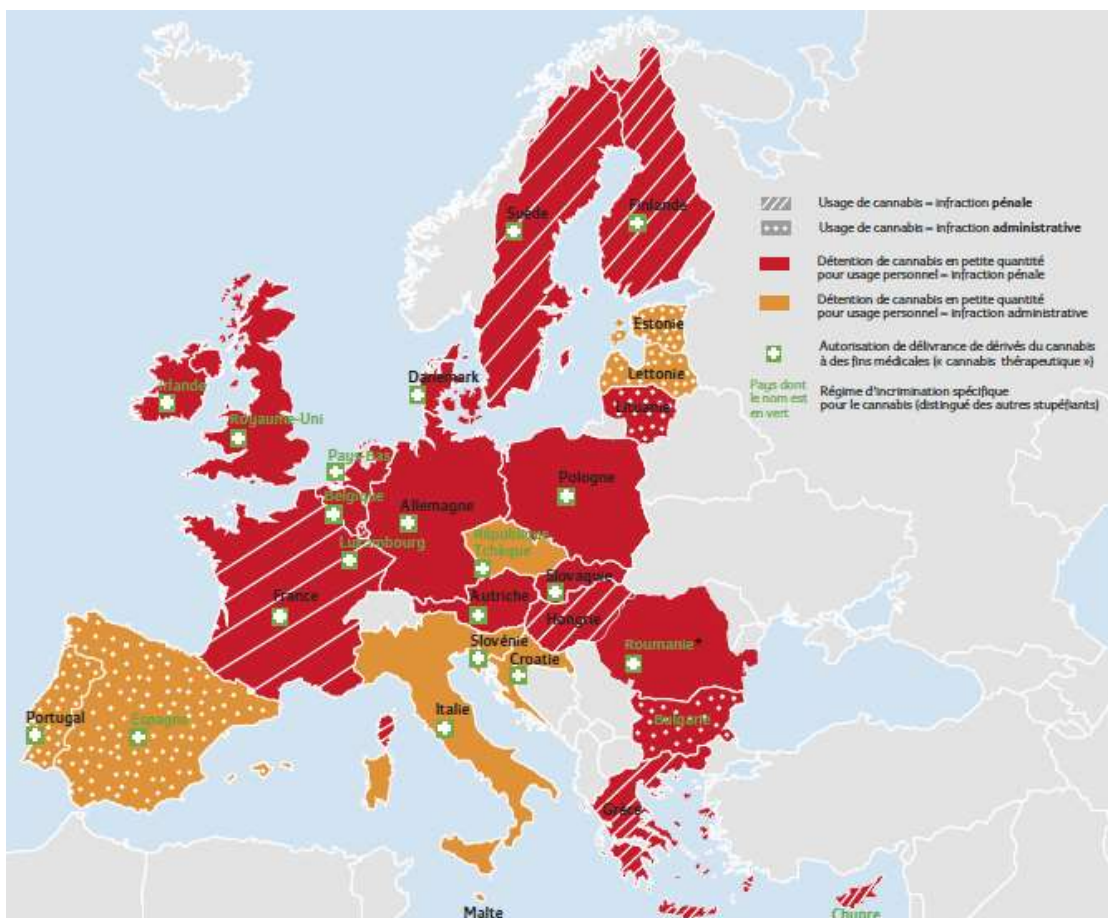


Figure 13: Etats des législations sur l'usage et la détention du cannabis chez les 28 membres de l'EU en mars 2016<sup>13</sup>.

En effet, 18 pays sur les 28 de l'UE autorisent les médicaments contenant des dérivés phyto-cannabinoïdes, ainsi que leur détention pour un usage personnel (figure 13).

Seul les Pays-Bas, depuis 2001, ont un contrôle national pour le cannabis médical (avec une analyse spécifique des teneurs de THC et CBD selon les plants revendus) pour une revente auprès des pharmaciens et médecins généralistes par l'*Office of Medicinal Cannabis* (OMC). L'OMC recommande d'utiliser les extraits séchés de *C. sativa* (herbe) en infusion type thé ou en inhalation par vaporisation (même appareil utilisé en phyto et aromathérapie).

En République Tchèque, l'agence médicale nationale du cannabis (département spécialisé de l'agence nationale du médicament) a instauré depuis 2014 un fichier national des prescriptions médicales de *C. sativa*. Effectif depuis mars 2015, la prescription se fait en ligne par seulement 16 médecins issus de spécialités différentes qui définissent le pourcentage de THC (maximum de 21 %) ainsi que son mode d'administration : il est peut être prescrit sous forme d'herbe à inhaler ou infuser (maximum de 180 g par mois), soit sous forme de médicaments en gélule ou spray. Le cannabis médical est uniquement disponible dans 26 pharmacies réparties dans tout le pays.

En Italie, l'état donne une licence à des producteurs pour cultiver du *C. sativa* médical revendu à des pharmacies sous forme d'herbe pour faire des préparations magistrales. Tout médecin peut prescrire et son ordonnance doit contenir le génotype du *C. sativa* voulu (en fonction de sa teneur en THC), sa posologie et son mode d'utilisation (inhalation ou infusion).

La Croatie a adopté le même mode de prescription que l'Italie mais il n'y a aucune production locale de cannabis uniquement de l'importation en officine. Le dronabinol et le nabilone sont également disponibles en pharmacie. A noter, seuls les médecins généralistes et ceux en centres médicaux pour les femmes et enfants peuvent en prescrire sur conseils d'un médecin spécialiste (neurologue, oncologue) dans le cadre d'épilepsie, SEP, VIH et cancer<sup>6</sup>.

Le Danemark va autoriser la prescription médicale du cannabis dès 2018 dans le traitement de la SEP, les douleurs neuropathiques, les lésions de la moelle épinière et les nausées ou vomissements sous chimiothérapie avec un programme d'évaluation national de son impact sur 4 ans<sup>13</sup>.

En France, depuis le 5 juin 2013 un décret au Journal Officiel Français permet "***la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché à des médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés***". Actuellement, le Sativex® a obtenu son AMM en tant que traitement, prescriptible uniquement par les neurologues, pour réduire la spasticité musculaire



dans la SEP. Cependant en 2017 il n'est toujours pas disponible sur le marché car son prix est débattu depuis son AMM à la cour des comptes entre le laboratoire producteur et l'Assurance Maladie.

Le Marinol® est délivré, par une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn), pour des douleurs rebelles d'origines neuropathiques depuis 2004 par les algologues des centres de la douleur ou les neurologues et uniquement en pharmacie hospitalière.

### 1.3 Le cannabis au XXIème siècle

L'industrie pharmaceutique développe un arsenal thérapeutique à base de phyto-cannabinoïdes naturels (plants sélectionnés) ou de synthèse, concurrençant la vente de *C. sativa* à inhaler. Certains plants génétiquement sélectionnés peuvent contenir jusque 30 % (Bedrocan) de  $\Delta$ -9-THC contre en moyenne 5 % sur le marché illégal (légalement les plants à usage récréatif ne peuvent pas dépasser 15 % de THC)<sup>6</sup>.

Les plants de *C. sativa* sélectionnés avec des teneurs en CBD et THC connus sont très réglementés avec un prix unique (figure 14).

	% tetrahydrocannabinol (THC)	% cannabidiol (CBD)	price per 5 gram*
Bedrobinol	approx. 13,5	<1	€34,50
Bedrocan	approx. 22	<1	€34,50
Bediol	approx. 6,3	approx. 8	€34,50
Bedica	approx. 14	<1	€34,50
Bedrolite	<1	approx. 9	€34,50

\* Excl. 6% VAT. The retail price per gram may vary if your pharmacy sells the products in smaller or larger units.

Figure 14: Les 5 types de cannabis médical disponibles dans les pharmacies hollandaises<sup>14</sup>.

Certains pays ont un système de santé qui prend en charge une partie des frais de traitement par cannabis (médicaments ou herbe), alors que d'autres la délèguent aux mutuelle de santé.

Le 21 juin 2010, le Sativex® (Nabiximols), produit par Almirall (GW Pharmaceuticals & Bayer), qui est un spray buccal composé d'un mélange contenant 2,7 mg THC et 2,5 mg Cannabidiol (CBD), a été autorisé à la vente au RU pour lutter contre la

spasticité et les douleurs qu'elle induit chez les patients atteints de SEP. Aux USA l'année suivante, la FDA autorisa sa mise en vente avec une extension d'AMM pour les patients avec des douleurs modérées à sévères atteints de cancer.

Trois médicaments à base de dérivés phyto-cannabinoïdes ont actuellement des AMM à travers le monde (figure 15) :

- Cesamet® (nabilone) depuis 1982
- Marinol® (dronabinol) depuis 1985
- Sativex® (nabiximols) depuis 2010



Brand name	Description	Indications	Form
Sativex (Nabiximols)	Extract of cannabis (oil): THC and CBD	Multiple sclerosis	Sublingual spray
Marinol (Dronabinol)	Synthetic delta-9-THC	Cancer treatment, AIDS, multiple sclerosis	Gelatin capsule
Cesamet (Nabilone)	Synthetic cannabinoid similar to THC	Cancer treatment	Capsule
Bedrocan	Dried flower tips (sometimes powdered); five different strains available	Various	Plant material

Figure 15: Les différentes galéniques du cannabis médical disponibles à travers le monde en 2017<sup>6</sup>.

Plusieurs produits sont en cours d'essais thérapeutiques tel que le Namisol® (nouvelle galénique de pur THC per os)<sup>15</sup> et Arvisol® (pur CBD) produit par Echo Pharmaceuticals qui a breveté un nouveau procédé de délivrance des cannabinoïdes (Alitra™).

Le seul médicament en phase III, produit par GW Pharmaceuticals, avec un programme national (FDA aux USA) testé actuellement sur une population pédiatrique est l'Epidolex® (CBD pur)<sup>16</sup>. Depuis 1 an, 400 enfants sont suivis et traités par cette molécule dans le cadre de maladies orphelines avec des syndromes épileptiques résistants (syndrome de Dravet, Lennox-Gastaut, West et Bourneville)<sup>11</sup>.

D'autres médicaments à base de dérivés phyto-cannabinoïdes n'ont jamais eu d'AMM car présentant trop d'effets secondaires lors des phases III.

## 2 COMPOSITION DU *CANNABIS SATIVA* ET INTERACTION CHEZ L'HOMME

### 2.1 *Composition chimique du Cannabis sativa*

Le *Cannabis sativa* contient 120 alcaloïdes dits « dérivés phyto-cannabinoïdes » dont les plus connus et étudiés sont<sup>8</sup> :

✧ Delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ -9-THC), extrait en 1942 par Wolnet-Levine-Matchett et Loewe avec un mélange isomérique de  $\Delta$ -9-THC et  $\Delta$ -8-THC.

La structure du  $\Delta$ -9-THC fut élucidée en 1964 et sa première synthèse réalisée en 1965 par le *Mechoulam's laboratory* en Israël.

✧ Cannabidiol (CBD) structure élucidée en 1963 et première synthèse en 1965 également par le *Mechoulam's laboratory*.

✧ Cannabinol (CBN), structure élucidée en 1930 par R.S. Cahn et première synthèse en 1940 (R. Adams aux USA et Lord Todd au RU) issu de l'oxydation du  $\Delta$ -9-THC.

✧ Delta-9-tétrahydrocannabivarine (THCV)

✧ Cannabigerol (CBG)

✧ Cannabieslsoin

✧ Cannabichromene

✧ Cannabicyclol

✧ Cannabitriol

En plus de ces alcaloïdes, on recense pas moins de 400 autres composés répartis en 18 classes chimiques différentes<sup>17</sup> dont les effets ne sont pas connus<sup>18</sup> (figure 16).

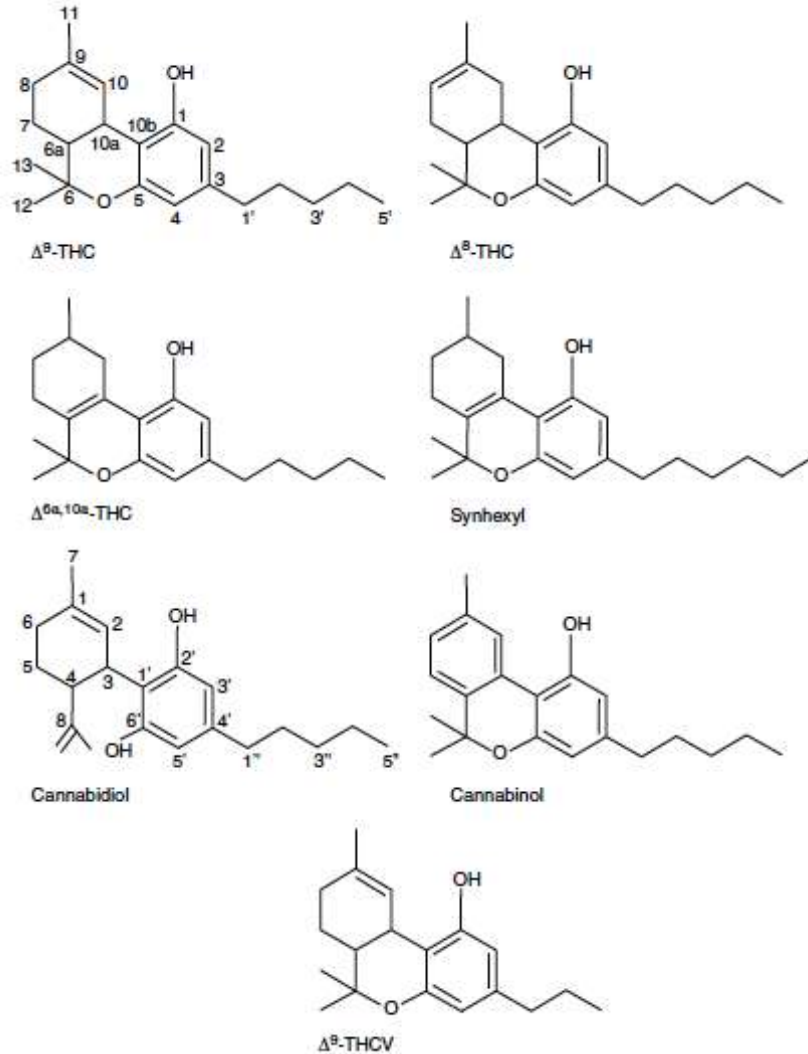


Figure 16: Structure de 7 cannabinoïdes présents dans le *C. sativa*<sup>18</sup>.

Le *National Institute on Drug Abuse* (NIDA) du Canada a étudié la conservation des cigarettes de cannabis pur vendus en pharmacie. Il s'est avéré que les conserver dans un endroit hermétique à l'abri de la lumière à une température comprise entre 0 et -18 °C stabilisait les concentrations des composants pendant 2 ans. A température ambiante, les analyses ont montré une diminution de 30 % de la concentration de THC et une augmentation de celle en CBN (dépendante de celle de THC initiale) au bout de plusieurs mois. Il est donc recommandé aux consommateurs par Santé Canada de mettre leur stock dans une boîte hermétique au réfrigérateur entre 2 et 6 °C pour une conservation de 12 mois<sup>19</sup>.

## 2.2 Les endocannabinoïdes humains

Le Dr Meloucham Raphaël, professeur de chimie, et ses collaborateurs de l'université de Jérusalem ont isolé et identifié les 2 substances cannabinoïdiques produites par le corps humain. Ces deux substances, l'Anandamide (AEA) et le 2-Arachidonoylglycérol (2-AG), sont des neurotransmetteurs majoritairement retrouvés au niveau des terminaisons post-synaptique<sup>20</sup>, fabriqués à la demande (figure 17).

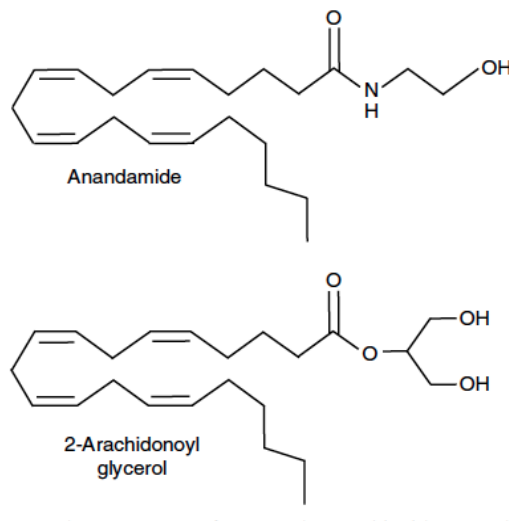


Figure 17: Les endocannabinoïdes humains<sup>18</sup>.

## 2.3 Pharmacologie et pharmacodynamie des cannabinoïdes chez l'Homme

### 2.3.1 Le système endocannabinoïde: les récepteurs humains

Le système endocannabinoïde est étudié depuis 25 ans, il a un rôle clé dans la physiologie de la douleur et l'homéostasie globale des mammifères.

Les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1), découverts en 1988, sont couplés aux protéines G avec 7 domaines transmembranaires interagissant avec des canaux potassiques et calciques impliqués dans la cascades des MAP-kinases ( $G_{0/i}$ ) servant à la différenciation et la survie neuronale. Ils sont trouvés en forte concentration dans les neurones pré-synaptiques terminaux gamma-aminobutyriques et glutaminergiques (GABA) au niveau des noyaux gris centraux (activité moteur), du cervelet (coordination des mouvements), de l'hippocampe (mémoire à court terme), du néocortex qui sert aux pensées complexes, de l'hypothalamus et

du cortex limbique impliqué dans l'appétit et la sédation<sup>21</sup>. Les CB1 sont présents également au niveau de la substance grise périaqueducule de la moelle épinière (impliquée dans le relais de l'information douloureuse) exerçant un contrôle inhibiteur (rétrocontrôle) en passant par la voie descendante de régulation de l'information douloureuse<sup>20</sup>. Bien que les CB1 soient en forte concentration au niveau du système nerveux central et périphérique, ils sont également exprimés en plus faible quantité au niveau des organes périphériques tels que les adipocytes, les cellules musculaires lisses, les poumons, le tractus gastro-intestinal, le pancréas, le système reproducteur et dans le système osseux (figure 18).

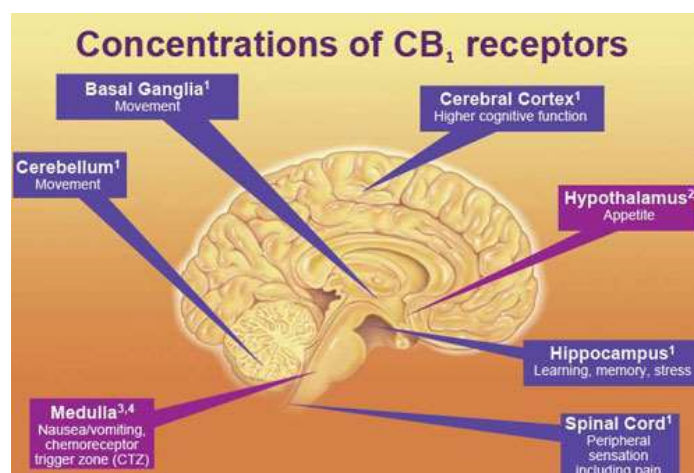


Figure 18: Les récepteurs CB1 au niveau cérébral<sup>1</sup>.

Les récepteurs cannabinoïdes de type 2 (CB2) sont majoritairement retrouvés dans les cellules et tissus immunitaires, qui activés, peuvent avoir une influence sur l'activité inflammatoire et immunosuppressive (régulation par inhibition de la synthèse des prostaglandines et en empêchant la libération des cytokines ou chémokines pro-inflammatoires). Au niveau périphérique, les CB2 sont exprimés au niveau des macrophages, polynucléaires neutrophiles, monocytes, lymphocytes T et B, qui activés, empêchent la migration de ces cellules immunitaires. On retrouve également des récepteurs CB2 au niveau cérébral dans la microglie et les astrocytes<sup>17</sup>.

En périphérie, les dernières études les ont retrouvés au niveau des kératinocytes, des cellules osseuses et des cellules pancréatiques sécrétrices de somatostatine.

### 2.3.2 Interaction entre CB1-CB2 et cannabinoïdes

Les cannabinoïdes contenus dans le cannabis se combinent de manière variable avec les récepteurs CB1 en fonction de leur concentration et de leur affinité. Selon la variabilité génétique inter-individuelle des récepteurs et des concentrations des différents cannabinoïdes dans un extrait de cannabis, le résultat clinique peut être très variable et imprévisible (figure 20).

Le  $\Delta$ -9-THC est un agoniste partiel, c'est à dire qu'il ne se lie pas totalement au récepteur CB1 mais suffisamment pour activer la cascade des protéines G. Si une autre substance à une affinité à 100 % avec le récepteur (comme le composé HU-210, qui est un cannabinoïde synthétique, figure 19) alors il prendra la place du THC activant d'avantage ou inhibant la cascade des protéines. C'est le cas du CBD qui n'a pas d'effet psychotrope car c'est un agoniste inverse des récepteurs CB1, il diminue donc l'action du THC<sup>21</sup> en les inhibant. Dans l'exemple ci-dessous, l'antagoniste des récepteurs CB1 est le rimonabant qui est un cannabinoïde synthétique étudié pour contrôler la perte de poids (n'a jamais passé la phase III car trop d'effets secondaires).

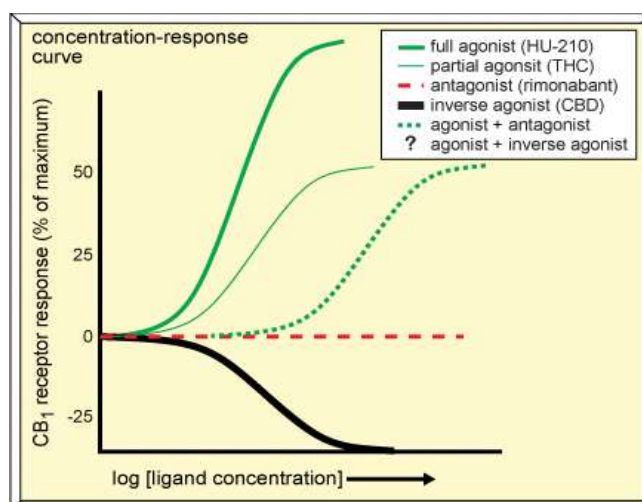


Figure 19: Courbes concentration-réponse des composés cannabinoïdiques sur le récepteur CB1<sup>21</sup>.

La revue du Dr Zuurman en 2009 sur les effets psychoactifs selon la concentration en THC contenu dans le cannabis inhalé, conclue à une dose moyenne comprise entre 7 et 18 mg pour une bonne balance bénéfiques-effets secondaires<sup>22</sup>. Cependant, les études ont été réalisées sur volontaires sains naïfs et n'ont pas pris en compte les consommateurs réguliers qui consomment des doses bien plus élevées que (18 mg/jour : dose maximale des études) avec des effets psychoactifs moins marqués. Cette tolérance aux effets psychotropes du cannabis

semble liée à des processus pharmacodynamiques qui modifient la biodisponibilité des récepteurs CB1 au niveau intracérébral<sup>19</sup>.

La majorité des études menées sur le cannabis inhalé sont faites sur des consommateurs qui l'utilisent de manière récréative et non médicale.

Le THC est très lipophile avec une demi-vie de 30 heures contre 9 heures pour le CBD, il peut ainsi être stocké dans les tissus adipeux et relargué progressivement lors d'un jeûne prolongé.

Les hormones telles que les estrogènes altèrent le profil pharmacodynamique du THC ce qui rend les femmes plus sensibles à ses effets notamment sur la douleur, le comportement et la redistribution globale du THC dans l'organisme. On retrouve ainsi beaucoup d'études sur la fibromyalgie<sup>21</sup> dont les douleurs sont partiellement soulagées par le cannabis<sup>23</sup>.

Le THC agirait sur les récepteurs 5-hydroxytryptamine (5HT3), cibles de la sérotonine, comme un antagoniste non compétiteur (se lie parfaitement au récepteur en l'inhibant). L'inhibition de ces récepteurs expliquerait l'action antalgique, anti-stress (anxiété) et antiémétique (étude animale)<sup>24</sup>.

Dans les études en cours chez l'animal, le THCV aurait un effet antagoniste sur les récepteurs CB1 et un effet agoniste partiel sur les CB2.

Les endocannabinoïdes activent les récepteurs CB1 et CB2 dans les neurones nociceptifs du ganglion de la racine dorsale de la moelle épinière et dans une moindre mesure les *Transient Receptor Potential Channel* (TRPVs) également cibles de la capsaïcine (molécule contenue dans le Qutenza®) (figure 20).

Ils inhibent également l'activité des récepteurs ionotropiques P2X2/3 (présents dans les fibres nerveuses périphériques afférentes C non peptidergiques) qui sont activées par l'adénosine triphosphate (ATP) libérée par l'apoptose cellulaire en cas d'inflammation

Le CBD augmente l'action (potentialise) de l'anandamide qui est également un agoniste partiel des CB1.



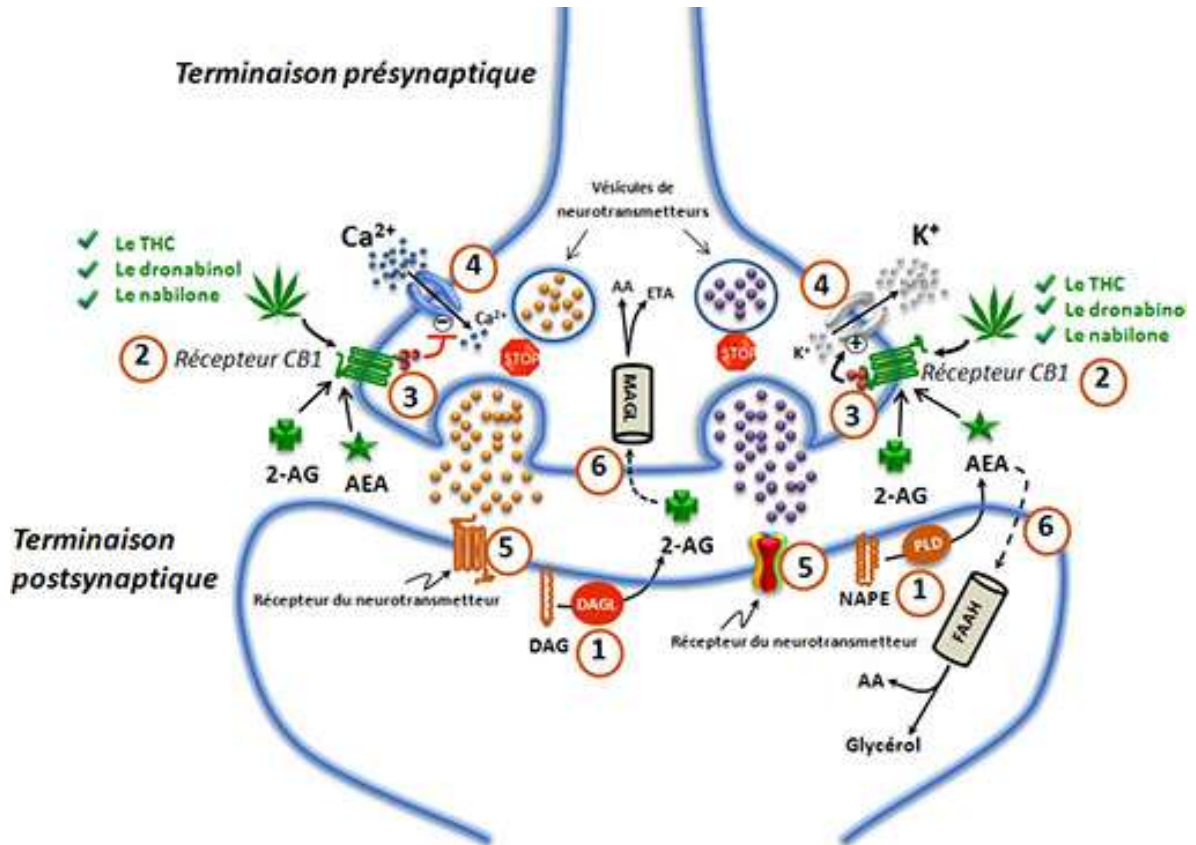


Figure 20: Le système endocannabinoïdes dans le système nerveux<sup>19</sup>.

1) La phospholipase-D (PLD) produit l'AEA par hydrolyse du lipide membranaire N-arachidonoylphosphatidyléthanolamine (NAPE).

La diacylglycéril lipase (DAGL) produit le 2-AG en hydrolysant le lipide membranaire diacylglycéril (DAG).

2) Les endocannabinoïdes et les cannabinoïdes naturels ou de synthèse se répandent de façon rétrograde au niveau pré-synaptique pour se lier aux récepteurs CB1.

3) En activant les CB1 les phytocannabinoïdes et les endocannabinoïdes déclenchent la libération des protéines G<sub>0</sub> et G<sub>i</sub> qui inhibent l'adénylyl-cyclase entraînant une baisse de l'accumulation de l'adénosine monophosphate (AMP) cyclique et de l'activité de la protéine kinase A.

4) La libération des protéines G<sub>0</sub> et G<sub>i</sub> entraînent l'ouverture des canaux potassiques (K<sup>+</sup>) engendrant l'hyperpolarisation des terminaisons pré-synaptiques et la fermeture des canaux calciques (Ca<sup>2+</sup>) interrompant la libération des neurotransmetteurs inhibiteur ou excitateurs emmagasinés en pré-synaptique (GABA, 5-HT, noradrénaline, acétylcholine, dopamine, glutamate, D-aspartate, cholécystokinine)

5) Les neurotransmetteurs qui sont libérés en pré-synaptiques se lient normalement aux récepteurs post synaptiques

6) L'AEA est catabolisée en post-synaptique par l'hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH) produisant de l'acide arachidonique (AA) et du glycérol.

Le 2-AG est catabolisé en pré-synaptique par la monoacylglycéril-lipase (MAGL) produisant de l'AA et de l'éthanolamine (ETA).

### 3 UTILISATIONS THERAPEUTIQUES DU CANNABIS

La méta-analyse parue dans la revue JAMA le 12 avril 2016 a répertorié depuis le commencement jusqu'en avril 2015 tous les essais cliniques randomisés utilisant du cannabis médical (quelque soit la galénique) et quelque soit son indication<sup>23</sup>.

Les auteurs ont ainsi répertorié que le cannabis a été testé pour lutter contre les nausées/vomissements sous chimiothérapies, pour stimuler l'appétit chez les patients atteints de VIH ou de SIDA, pour soulager les douleurs chroniques et/ou la spasticité induite par la SEP ou la para/tétraplégie, pour améliorer la dépression, l'anxiété, les troubles du sommeil ou la psychose, pour diminuer la tension oculaire dans le glaucome et pour essayer de soigner le syndrome de Tourette.

Seules 3 indications inscrites dans l'AMM sont retenues au niveau mondial pour la prescription de cannabis à but thérapeutique :

- Antiémétique
- Stimulant de l'appétit
- Antalgique

#### 3.1 *Antiémétique*

##### 3.1.1 *Traitements antiémétiques classiques*

La dompéridone (Motilium®) est un antagoniste de la dopamine aux propriétés antiémétiques périphériques, qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique (BHE). Il est sur liste II des médicaments c'est à dire uniquement sous prescription médicale et peut être renouvelé en pharmacie en France (figure 21).

Le métoclopramide (Primperan®) est un neuroleptique antagoniste de la dopamine sur liste I et ne peut être renouvelé sur une même ordonnance. Le respect des doses est important car le surdosage entraîne des effets extrapyramidaux et des troubles cardiorespiratoires.

Ces deux médicaments sont disponibles en ville pour tout type de nausées ou vomissements et utilisables chez la femme enceinte et allaitante<sup>25</sup>.

Liste	Ordonnance	Durée de la prescription	Quantité délivrée
Liste I	ordonnance simple <b>non renouvelable</b> sauf mention contraire « à renouveler X fois »	renouvelée jusqu'à 12 mois	par fraction de 30 jours au maximum <sup>1,2</sup>
Liste II	ordonnance simple <b>renouvelable</b> sauf mention contraire « à ne pas renouveler »	limitée à 12 mois	par fraction de 30 jours au maximum <sup>1</sup> (contraceptifs 3 mois)
Stupéfiants	ordonnance sécurisée <sup>3</sup>	de 7 à 28 jours selon la substance et la forme pharmaceutique	de 7 à 28 jours selon la prescription

Figure 21: Classement des médicaments en France<sup>26</sup>.

A noter que la doxylamine (Donormyl®), qui est un antihistaminique H1 de la classe des éthanolamines a l'AMM en France pour l'insomnie occasionnelle de l'adulte (effet sédatif et atropinique), est utilisé aux USA et Canada pour lutter contre les nausées et vomissements chez les femmes enceintes.

L'alizapride (Plitican®) est un neuroleptique agissant sur les transmissions cholinergiques sous liste II non disponible en ville pour les nausées et vomissements sous chimiothérapies (forme injectable et en comprimé disponibles à l'hôpital).

L'ondansétron (Zophren®) est un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> à la sérotonine (impliquée dans les phénomènes de réflexes émétique) sur liste I. Son AMM est uniquement pour les effets secondaires des chimiothérapies et peut être également utilisé chez les femmes enceintes et les enfants<sup>27</sup>, seulement en milieu hospitalier.

### 3.1.2 Alternative cannabinoïdique

Depuis les années 1970, 33 essais thérapeutiques incluant 1525 patients ont testé les potentiels effets bénéfiques du cannabis dans les nausées/vomissements sous chimiothérapie. En 2007, 61 patients sous chimiothérapie ont testé sur 5 jours en double aveugle, contre placebo, le dronabinol vs l'ondansétron<sup>28</sup> avec efficacité quasi similaire (significativement supérieure pour le dronabinol 71 % d'amélioration des symptômes vs 64 %) et une absence de potentialisation des effets s'ils étaient associés. C'est le seul essai qui était positif en faveur du THC.

L'ondansétron est apparu plus efficace que le cannabis qui était commercialisé aux USA depuis plusieurs années lorsqu'il fut commercialisé.

Une étude espagnole (en double aveugle) de 2010 sur le nabiximols, qui était en phase II, montra une meilleure protection contre les effets secondaires des chimiothérapies contre placebo (71.4 % d'amélioration des symptômes vs 22.2 %) lorsqu'il était ajouté aux traitements habituels (ondansétron ou métoclopramide, avec pour chacun des corticostéroïdes)<sup>29</sup>.

En 2017, seuls le dronabinol et la nabilone ont l'AMM dans de nombreux pays pour lutter contre les nausées/vomissements sous chimiothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement (après échec d'un premier traitement conventionnel).

### **3.2 *Stimulant de l'appétit***

Actuellement il n'a pas de thérapie classique ayant une AMM pour stimuler l'appétit hormis le cannabis médical. Certains médicaments ont des effets secondaires comme l'augmentation de l'appétit par modification du métabolisme glucidique ou en agissant sur la leptine (hormone de la satiété). Les plus connus sont les corticoïdes, les antidépresseurs tricycliques (Laroxyl®), le lithium, certains antiépileptiques comme le valproate de sodium (Dépakine®) ou la prégabaline (Lyrica®), et la majorité des antidépresseurs autres que tricycliques. Cet effet secondaire est variable d'un individu à l'autre, et l'indication pour lutter contre l'anorexie ou la cachexie ne peut pas être prise en compte pour utiliser ces médicaments.

Historiquement, comme vu précédemment, ce sont les patients atteints du VIH qui utilisaient le cannabis inhalé pour lutter contre leur cachexie et les nausées/ vomissements des trithérapies. Depuis, 10 essais cliniques incluant 973 patients souffrant de cachexie et de perte d'appétit dans le cadre de cancer ou du SIDA (VIH – ou +) testèrent des extraits de cannabis. Dans ces essais furent testés le dronabinol, la nabilone et différentes cigarettes de cannabis contenant des concentrations différentes de THC. Les auteurs conclurent que seuls les patient ayant perdu du poids incluant de la masse musculaire ont un bénéfice certains à prendre des petites doses de cannabis (contenant moins de 10 mg de THC) avant les repas pour stimuler leur apport calorique (à partir de 30 mg de THC par jour, les effets délétères sont plus importants et la stimulation de l'appétit n'est pas supérieure aux petites doses)<sup>8</sup>.

Depuis 1992, seul le dronabinol a l'AMM pour lutter contre l'anorexie associée à une perte de poids et pour stimuler l'appétit des patients atteints de SIDA dans le cadre du VIH<sup>11</sup>.

### 3.3 *Antalgique et anti-spastique*

La douleur se définit comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes évoquant une telle lésion. » Cette définition a été élaborée par l'IASP dès sa création en 1984<sup>30</sup>.

#### 3.3.1 *Traitements antalgiques et anti-spastiques classiques*

L'OMS a défini trois niveaux de la douleur correspondant à des paliers évalués grâce à différentes échelles. Ces paliers sont associés à des molécules spécifiques permettant de graduer la prise en charge antalgique<sup>30</sup>:

**Pallier I:** douleur légère à modérée = antalgiques non opioïdes dits périphériques comprenant les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que les acétanilides (paracétamol), les dérivés salicylés (Aspirine®), les acides aryl-alcanoïques (ibuprofène, kétoprofène, etc...) ou les analgésiques purs tels que le néfopam (Acupan®).

**Pallier II:** en cas d'échec pallier I = antalgiques opioïdes faibles ou centraux comprenant le tramadol (Contramal®, Topalgic®) ou la codéine seule ou en association au paracétamol.

**Pallier III:** échec pallier II, douleur intense = opioïdes forts (dérivés morphiniques) comprenant les agonistes partiels comme la buprénorphine (Temgésic®), les agonistes antagonistes tels que la nalbuphine (Nubain®) et les Agonistes purs tels que la morphine (Skenan ®) ou le fentanyl (Durogésic®, Actiq®, Abstral®, Effentora®, Instanyl®) ou le sufentanyl (Sufenta®) ou l'oxycodone (Oxycontin®) et l'hydromorphone (Sophidone®). A noter que dans certains pays la méthadone est également utilisée en tant qu'antalgique de pallier III (pas d'AMM en France comme antalgique mais comme substitutif à l'héroïne).

Pour être optimale la prescription antalgique devrait tenir compte de la temporalité (aigüe ou chronique) de la douleur et de son mécanisme (cette évaluation n'est pas toujours réalisée). On distingue les douleurs dites par « excès de nociception » plutôt mécaniques (fracture, hématome, inflammation infection) et les douleurs neuropathiques.

Les douleurs neuropathiques se caractérisent par une atteinte traumatique ou dégénérative du système nerveux soit périphérique (nerf, racine, plexus) soit central avec atteinte de la zone thalamique (post accident vasculaire central (AVC) ou par atteinte

tumorale ou auto-immune (SEP)). Ce type de douleur devient la plupart du temps chronique (au delà de 3 mois) et une maladie à part entière.

Les traitements classiques en relation avec les paliers de l’OMS n’ont très peu voire pas d’effet sur les douleurs neuropathiques. Les médicaments alors utilisés appartiennent à deux grandes familles, les antiépileptiques tel que la gabapentine (Neurontin®) ou la prégabaline (Lyrica®); et les antidépresseurs soit tricycliques tel que l’amitriptyline (Laroxyl®) ou la clomipramine (Anafranil®) soit un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSN) tel que la duloxétine (Cymbalta®).

Ces médicaments mettent plusieurs semaines à montrer un résultat qui en moyenne atteint 30 % d’amélioration de la perception douloureuse. L’instauration de ce genre de traitements se réalise avec une augmentation progressive des doses afin de limiter les nombreux effets secondaires (sommolence, troubles de la mémoire, troubles de l’équilibre, etc.).

Certaines maladies qui affectent le système nerveux provoquent une spasticité, caractérisée par une augmentation du tonus musculaire, pouvant entraîner des douleurs. L’amélioration de la spasticité permet de réduire la douleur. Actuellement, le principal traitement contre la spasticité c’est le baclofène (Lioresal®) qui est un analogue structural de l’acide gamma-aminobutyrique (GABA). Il ralentit la transmission des réflexes mono et polysynaptique par stimulation des récepteurs GABA B dans la moelle épinière. Il existe également des myorelaxants tel que le dantrolène (Dantrium®) qui agit directement sur les muscles striés ou certaines benzodiazépines comme le diazépam (Valium®). L’alternative à cette prise per os est les injections de toxine botulique au niveau musculaire<sup>27</sup> (figure 22).

GRADE classification	Drugs	Daily dosages and dose regime	Recommendations
<b>STRONG FOR</b>	Gabapentin Gabapentin ER/enacarbil Pregabalin SNRIs duloxetine/venlafaxine TCAs	1200–3600 mg TID 1200–3600 mg BID 300–600 mg BID 60–120 mg QD (duloxetine);150–225 mg QD (venlafaxine ER) 25–150 mg qd or BID	First-line First-line First-line First-line First-line <sup>1</sup>
<b>WEAK FOR</b>	Capsaicin 8% patches Lidocaine patches Tramadol BTX- A (SC) Strong opioids	1–4 patches to the painful area for 30–60 min every 3 months 1–3 patches to the painful area for up to 12 hours 200–400 mg BID (tramadol ER) or TID 50–200 units to the painful area every 3 months Individual titration	Second-line (PNP) <sup>2</sup> Second-line (PNP) Second-line Third-line ; specialist use (PNP) Third line <sup>3</sup>
<b>INCONCLUSIVE</b>	Combination therapy Capsaicin cream Carbamazepine Clonidine topical Lacosamide Lamotrigine NMDA antagonists Oxcarbazepine SSRI antidepressants Tapentadol Topiramate Zonisamide		
<b>WEAK AGAINST</b>	Cannabinoids Valproate		
<b>STRONG AGAINST</b>	Levetiracetam Mexiletine		

Abbreviations: SNRIs=serotonin noradrenaline reuptake inhibitors. TCAs=tricyclic antidepressants. ER= extended release; BID : twice daily; QD : once daily. PNP=peripheral neuropathic pain.

**Figure 22: Recommandations internationales de 2015 basées sur la classification GRADE pour le traitement des douleurs neuropathiques<sup>31</sup>.**

### 3.3.2 Alternative cannabinoïdique

Tous les cannabinoïdes ont été testé chez différents modèles animaux notamment dans les douleurs neuropathiques et inflammatoires.

L'effet analgésique est en partie du à la modulation de l'activité neuronale au niveau de la partie ventromédiale postérieure de la médulla par les voies descendantes.

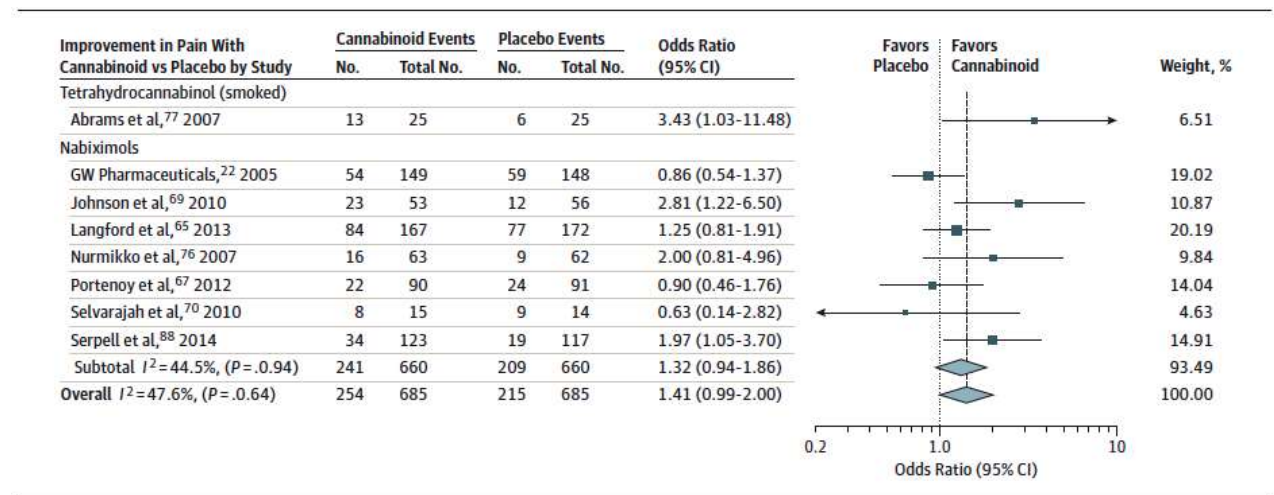
L'effet anti-inflammatoire se fait par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

En 1975, l'étude des propriétés analgésiques du THC a montré que 15-20 mg seraient équivalentes à 60-120 mg de codéine<sup>17</sup>.

En juillet 2017 on recense 1925 études en cours à travers le monde sur les douleurs chroniques<sup>32</sup>. 78 études testent des formes galéniques différentes de cannabis (herbe ou médicaments) et 21 études sont centrées sur des douleurs chroniques.

La méta-analyse parue dans la revue JAMA le 12 avril 2016<sup>23</sup> a répertorié toutes les études sur la douleur chronique, au nombre de 28, ayant abouties à 63 articles et incluant 2454 patients. Une seule étude a comparé le cannabis vs amitriptyline (Laroxyl®), les autres contre

placebo et une autre a testé le nabilone en adjuvant de la gabapentine (Neurontin®). Ces différentes études sont difficilement comparables entre elles car évaluant des douleurs d'étiologie différente (fibromyalgie, neuropathie diabétique, SEP, etc...). Cependant, le calcul du pourcentage moyen d'amélioration de la douleur ressentie par les patients sous cannabis vs autre traitement dans ces 28 études représente 30 % (figure 23).



Odds indicate 30% or greater improvement in pain with cannabinoid compared with placebo, stratified according to cannabinoid. The square data markers indicate odds ratios (ORs) from primary studies, with sizes reflecting the statistical weight of the study using random-effects meta-analysis. The

horizontal lines indicate 95% CIs. The blue diamond data markers represent the subtotal and overall OR and 95% CI. The vertical dashed line shows the summary effect estimate, the dotted shows the line of no effect (OR = 1).

**Figure 23: Tableau récapitulatif des études ayant prouvé une amélioration des douleurs avec l'utilisation du cannabis (moyenne de 30% d'amélioration)<sup>23</sup>.**

Une autre méta analyse réalisée par plusieurs membres de la société américaine de la douleur parue en décembre 2015<sup>33</sup> a répertorié les études randomisées contre placebo en double aveugle sur le cannabis inhalé dans le cadre de douleurs chroniques d'origine neuropathique (diabète, VIH, traumatique). Les 5 études regroupent 175 patients montrent également une amélioration des douleurs sous cannabis de l'ordre de 30 % pour un patient sur 5 traités. Les auteurs suggèrent qu'en terme de statistique le cannabis inhalé serait aussi efficace que la gabapentine dans les douleurs neuropathiques induites par le diabète.



CHARACTERISTIC	ABRAMS 2007	ELLIS 2008	WARE 2010	WILSEY 2008	WILSEY 2013
Neuropathy	HIV-DSPN	HIV-DSPN	Posttraumatic	Sensory	Mixed
Participants	50	34	23	38	39
Allocation	----- Randomized ----->				
Intervention	----- Inhaled cannabis versus placebo ----->				
Outcome	VAS	DDS	NRS	VAS	VAS
Follow-up	----- 5 days ----->		2 weeks	----- 5-6 h ----->	
Design	Parallel	----- Crossover ----->			
Statistics	Mann-Whitney	Wilcoxon rank sum	----- General and linear mixed models ----->		

Abbreviations: HIV-DSPN, HIV-related distal sensory polyneuropathy; DDS, Descriptor Differential Scale; NRS, Numerical Rating Scale.

NOTE. The cause of chronic neuropathic pain varied (including traumatic, central, diabetic, and HIV-related). Study authors used several patient-reported pain outcome instruments.

**Figure 24: Résumé des 5 essais cliniques randomisés avec groupe contrôle sur l'utilisation du cannabis inhalé dans le cadre de douleurs chroniques neuropathiques<sup>33</sup>**

L'étude canadienne multicentrique prospective COMPASS<sup>34</sup>, qui s'est déroulée entre 2004 et 2008, a suivi pendant 1 an 215 patients douloureux chroniques utilisant du cannabis médical inhalé avec 12,5 +/- 1,5 % de THC en comparaison avec un groupe contrôle douloureux chronique naïf de l'utilisation de cannabis. L'objectif principal des auteurs était d'évaluer l'apparition d'effets indésirables de cette consommation quotidienne de cannabis (moyenne de 2,5 g / jour). Les objectifs secondaires étaient l'évaluation des risques encourus de cette exposition sur une année au niveau pulmonaire et neurologique, mais également l'impact sur la qualité de vie et l'efficacité sur les douleurs chroniques.

Les effets secondaires les plus courants rapportés pour le groupe cannabis furent des céphalées, rhinopharyngites, nausées, somnolence et vertiges. Au niveau pulmonaire, 78 événements mineurs ont été rapportés par les patients sous cannabis ce qui est retrouvé à long terme pour toute consommation tabagique. Sur une année il n'y a eu aucune différence sur les tests neuropsychologiques entre les 2 groupes, cependant à long terme une quinzaine d'études ont démontré une diminution des performances neurocognitives (chez des patients utilisant le cannabis de manière récréative).

La conclusion de cette étude est que les effets secondaires retrouvés chez les patients sous cannabis médical (qualité contrôlée) ne sont pas plus délétères que chez les patients sous opioïdes tels que la morphine ou d'autres médicaments du système nerveux à visée antalgique sur une année.

Comme tout médicament, ce sera le feed-back sur plusieurs années qui déterminera l'impact réel global de cette thérapeutique sur la santé d'un individu.

Une étude pilote<sup>35</sup> sur 3 mois a évalué l'impact neurocognitif et la qualité de vie de 11 patients (faible échantillon) sous cannabis médical (naïf de consommation récréative). Les

résultats ont montré que les patients réduisaient de 42 % leur consommation de médicaments conventionnels, notamment les antalgiques opioïdes, et qu'ils avaient amélioré leur qualité de vie grâce à un meilleur sommeil sans changement des scores de leurs tests cognitifs (réalisés plus rapidement après 3 mois de traitement).

La prescription de cannabinoïdes (naturels ou synthétiques) pour les douleurs chroniques reste une alternative et un traitement de 2 ou 3<sup>ème</sup> ligne.

Des études d'efficacité sont également en cours pour évaluer l'impact du THC sur des douleurs aiguës vs morphine mais également en prémédication d'anesthésie, actuellement il n'y a aucune AMM pour ces utilisations<sup>32</sup>.

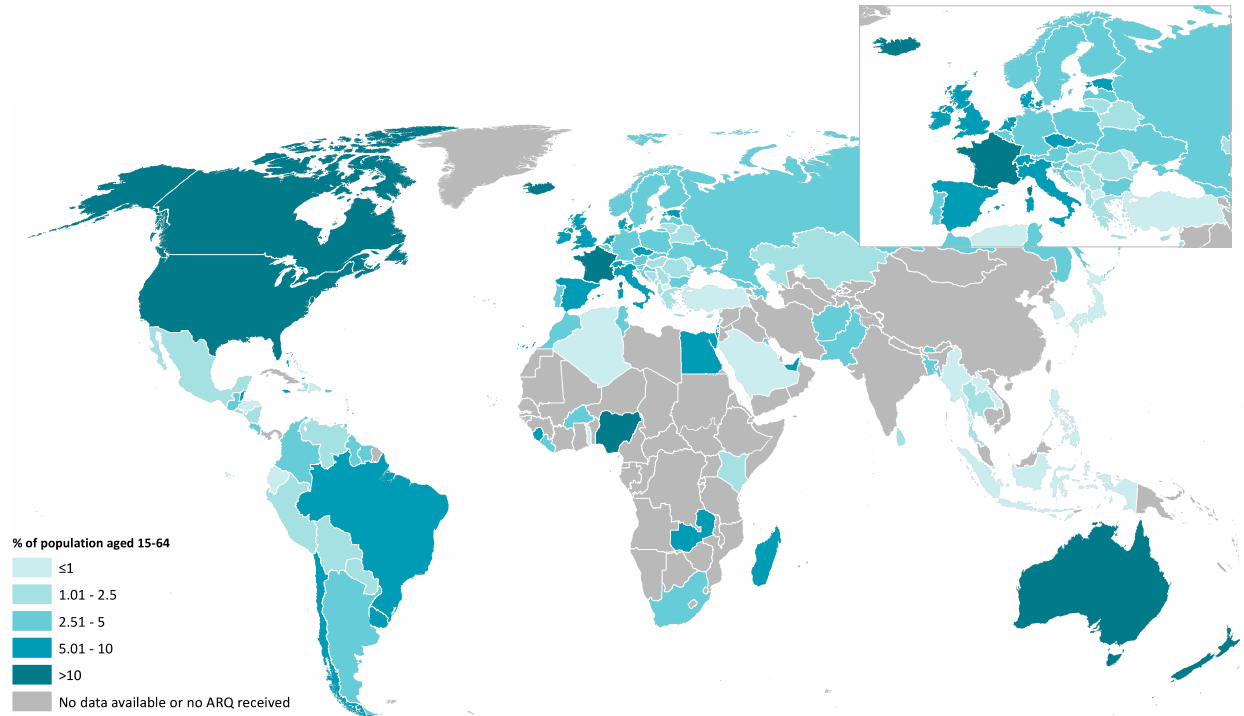
Pour exemple, en 2002, le Docteur Frank Lucido de Berkeley<sup>36</sup>, en Californie, était le plus important prescripteur de *C. sativa* avec 348 patients traités par cannabis inhalé. Parmi ses patients, 68 % souffraient de douleurs chroniques, 7 % des céphalées et 7 % des maladies inflammatoires gastroduodénales.

### 3.4 *Autres utilisations informelles*

Dans 5 états américains, le cannabis médical peut être prescrit pour réduire l'anxiété et les troubles du sommeil chez les patients atteints d'état de stress post traumatique (ESPT ou PTSD : *post-traumatic stress disorder*) défini par le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* ou DSM-IV (référentiel mondial de psychiatrie 4<sup>ème</sup> version). Une étude<sup>37</sup> parue en 2013 regroupa 170 patients d'un dispensaire de San Francisco qui utilisaient le cannabis pour des problèmes d'anxiété (62,7 %), pour des douleurs chroniques (55,6 %), du stress (47,9 %), de l'insomnie (47,9 %) et de la dépression (41,4 %). Parmi les 170 patients, 75 d'entre eux souffraient de PTSD (score au questionnaire spécifique de 17 items supérieur à 30 points).

## 4 PRESCRIPTION DE CANNABINOIDES DANS LE MONDE

### 4.1 *Le cannabis médical à l'échelle mondiale*



**Figure 25: Utilisation du cannabis inhalé (récréatif et médical) dans le monde en 2014 sur au minimum une année<sup>7</sup>.**

À l'échelle mondiale, la consommation de cannabis inhalé semble plus élevée en Occident mais de nombreuses données manquent au niveau de l'Afrique et de l'Asie. En Europe, la France reste depuis plusieurs années le pays qui a la plus forte consommation (uniquement illégale) de cannabis malgré une des répressions les plus sévère au monde (figure 25).

Différentes études sur le cannabis inhalé ont montré que les effets psychoactifs débutent au bout de quelques secondes et jusqu'à quelques minutes, pour un pic plasmatique rapide entre 15 et 30 minutes selon la façon de fumer. En moyenne, les effets durent entre 2 et 3 h<sup>17</sup>.

Les variétés genotypées de cannabis médical, comme vu précédemment, contiennent des pourcentages de THC et CBD connus. Les autorités de santé recommandent de l'utiliser en vaporisation car cette technique permet de réduire les irritations respiratoires et

l'absorption des hydrocarbures nocifs. La vaporisation consiste à chauffer à une température précise le cannabis sous forme d'herbe.

Les médicaments commercialisés à travers le monde contenant des cannabinoïdes (naturels ou synthétiques) sont:

- ✧ Cesamet® (nabilone) depuis 1982, prise *per os*
- ✧ Marinol® (dronabinol) depuis 1985, prise *per os*
- ✧ Sativex® (Nabiximols) depuis 2010, spray nasal

Les études de pharmacocinétiques ont montré que les premiers effets psychotropes apparaissaient entre 30 et 90 minutes avec un pic plasmatique lent (en plateau) au bout de 2-3 h pour une durée de maximum 12 h.

De nombreux patients préfèrent une forme inhalée de cannabis pour sa rapidité d'action plutôt qu'une prise *per os* (majoritairement utilisée par les patients atteints de maladies digestives tels que les Maladies Inflammatoire Chroniques de l'intestin Chroniques (MICI))<sup>38</sup>.

Santé Canada a fait un document à destination des médecins pour la prescription de cannabis actualisé en 2013<sup>19</sup>, et un contrat officiel que le patient doit signer. Au Canada, tout médecin thésé peut prescrire du cannabis mais également les infirmières praticiennes qui doivent remplir un formulaire spécifique pour les autorités de Santé. Ce genre de document se retrouve en Australie (voir annexe 2) mais également aux USA que l'assurance maladie de Californie a publié dans le *Clinical Journal of Pain*<sup>38</sup>. Au Canada, le cannabis médical se procure auprès de producteurs agréés ayant genotypés leurs plants et n'utilisant pas de pesticides, comme en Australie alors qu'aux USA il se vend dans certaines pharmacies mais surtout dans des dispensaires spécifiquement dédiés à cette thérapeutique.

Peu de documents d'information sont disponibles pour les patients qui de ce fait s'attaquent à une littérature scientifique complexe parfois difficilement accessible. Le Centre Hospitalier Universitaire de Montréal (CHUM) a élaboré une circulaire à destination des patients sous cannabis médical abordable par tous quelque soit les connaissances scientifiques du public concerné (figure 26).

## Les cannabinoïdes

Pour soulager la douleur

---

**Votre médecin vous a prescrit un cannabinoïde, un médicament dérivé du cannabis. Il sert à traiter la douleur chronique. Les cannabinoïdes agissent sur certains récepteurs naturels du corps pour soulager la douleur.**

---

**Comment prendre ce médicament ?**

Au Canada, il existe un seul cannabinoïde sous forme de capsules à avaler : le nablone (Césamet). Généralement, il doit être pris de 1 à 3 fois par jour, selon les recommandations du médecin.

Le médicament est aussi offert en vaporisateur pour la bouche (Sativex). Cette solution est préparée avec du cannabis spécialement cultivé. Vous ne devez pas le vaporiser dans le nez.

Le dosage maximum de la première journée est de 2 vaporisations espacées d'au moins 6 heures. Vous augmentez ensuite la médication selon les recommandations du médecin. Jusqu'à un maximum de 12 doses par jour. N'utilisez pas le vaporisateur si vous avez des blessures dans la bouche. Il est important de respecter les doses prescrites.

Les patients qui reçoivent une prescription de cannabinoïdes s'engagent à respecter un contrat thérapeutique. **Voici les règles à suivre :**

- > respectez les doses prescrites
- > obtenez votre prescription uniquement auprès d'un seul médecin
- > achetez tous vos médicaments à la même pharmacie (de votre choix)

**Quelle est la durée du traitement ?**

Les cannabinoïdes servent à soulager une douleur persistante. Le traitement peut durer des mois ou des années. Les cannabinoïdes se prennent seuls ou en combinaison avec d'autres médicaments.

**N'arrêtez jamais de prendre votre médicament du jour au lendemain, car vous pourriez subir un sevrage (tremblements, anxiété, mal à dormir, etc.). Vous devez d'abord en parler à votre médecin.**

Les cannabinoïdes - Pour soulager la douleur
Projet d'information et d'éducation à la santé

**Figure 26: Fiche de renseignements sur les traitements par cannabinoïdes destinés aux patients au Canada, version française, élaborée par le CHUM.**

Une étude internationale<sup>39</sup>, parue en 2014, réalisée par le *Global Cannabis Cultivation Research Consortium* (GCCRC) en Australie, Belgique, Allemagne, Danemark, Finlande et RU a regroupé 5313 cultivateurs illégaux de *C.sativa* pour raisons médicales (entre 2012 et 2013). Le diagnostic médical le plus répandu pour lequel les patients cultivent du cannabis est la SEP, suivi par la fibromyalgie (figure 27). Cependant, dans la majorité des cas, le médecin traitant n'est pas averti que son patient utilise du cannabis en automédication (figure 28) et celui-ci n'ose pas lui en parler.

Conditions	Countries						Total (N = 2070)
	Australia (N = 208)	Belgium (N = 205)	Denmark (N = 346)	Finland (N = 623)	Germany (N = 469)	UK (N = 219)	
Depression/other mood disorders	46.6	18.0	44.8	40.4	48.8	52.5	42.8
Chronic pain (e.g. fibromyalgia)	31.7	15.6	38.7	27.8	44.1	31.1	32.9
Anxiety or panic disorders	45.2	-	24.6	26.8	-	36.1	30.4 <sup>a</sup>
Migraines and headaches	24.0	-	33.5	18.0	-	26.5	24.1 <sup>a</sup>
ADHD	11.1	-	21.1	16.5	-	6.8	15.3 <sup>a</sup>
Bowel problems	16.8	-	11.0	-	-	16.4	14.1 <sup>a</sup>
Inflammation of the joints (arthritis)	31.3	7.8	15.9	6.1	9.6	29.7	13.7
Post Traumatic Stress Disorder (PTSD)	14.9	-	10.1	-	-	9.1	11.1 <sup>a</sup>
Asthma	7.2	2.9	9.5	11.1	13.6	8.2	9.9
Dependence and withdrawal from other drugs	7.7	2.0	6.6	10.8	5.8	6.4	7.3
Autism and Asperger's syndrome	5.3	-	5.5	-	-	5.5	5.4 <sup>a</sup>
Hypertension	6.7	0.0	4.0	4.2	7.2	7.8	5.1
Anorexia	3.8	1.0	4.0	7.5	-	2.7	4.8 <sup>a</sup>
Cancer	6.3	-	8.7	1.3	-	4.1	4.3 <sup>a</sup>
Schizophrenia	1.4	-	5.5	-	-	0.5	3.0 <sup>a</sup>
Eye disease (glaucoma)	3.4	1.0	3.2	1.4	5.1	2.3	2.8
Hepatitis	4.8	-	1.4	-	-	1.8	2.5 <sup>a</sup>
Nausea e.g. after chemotherapy	1.9	0.5	6.1	0.3	2.3	2.3	2.1
Multiple Sclerosis	0.0	1.5	3.8	1.0	3.2	2.3	2.0
Tourette Syndrome	0.5	1.0	2.9	-	1.5	0.5	1.5 <sup>a</sup>
HIV/AIDS	0.5	-	1.4	-	-	0.9	1.0 <sup>a</sup>
Parkinson's disease	0.5	0.5	1.4	0.0	1.1	0.0	0.6
Other	35.6	36.1	32.1	12.2	36.5	40.2	28.7
I don't know	0.0	-	0.6	4.0	0.6	0.5	1.7 <sup>a</sup>
I don't want to answer	1.0	-	0.3	1.1	4.9	1.4	1.9 <sup>a</sup>

-, Information is lacking, not included as a category.

<sup>a</sup> Total N is the sum of the N's of countries with the information of disease at issue, i.e. less than 2070.

**Figure 27: Maladie, blessures ou conditions pour lesquelles le cannabis est utilisé comme un médicament en Australie, Belgique, Danemark, Finlande, Allemagne et au RU<sup>39</sup>.**

Doctor's recommendation	Countries						Total (N = 1307)
	Australia (N = 175)	Belgium (N = 102)	Denmark (N = 87)	Finland (N = 415)	Germany (N = 341)	UK (N = 187)	
Doctor not recommended and person not asked for	50.3	-	54.0	67.5	-	49.7	58.8 <sup>a</sup>
Doctor suggested cannabis	23.4	25.5	13.8	8.9	22.6	15.5	17.0
Doctor advised to avoid using cannabis	6.9	-	9.2	10.4	-	7.5	8.9 <sup>a</sup>
Doctor refused to recommend even though asked for it	5.7	-	3.4	9.2	-	10.7	8.2 <sup>a</sup>
Doctor is aware of my cannabis use and does not object <sup>b</sup>	9.1	-	4.6	-	-	6.4	7.1 <sup>a</sup>
Other	3.4	-	12.6	-	-	8.0	7.1 <sup>a</sup>
I don't know	0.6	-	1.1	3.1	4.7	0.5	2.7 <sup>a</sup>
I don't want to answer	0.6	-	1.1	1.0	5.0	1.6	2.2 <sup>a</sup>

-, Not asked.

<sup>a</sup> Total N is the sum of the N's of countries with the information at issue, i.e. less than 1307.

<sup>b</sup> This category was created based on recording the other text responses.

**Figure 28: Recommandations médicales rapportées par les cultivateurs ayant un diagnostic de leur maladie en Australie, Belgique, Danemark, Finlande, Allemagne et au RU<sup>39</sup>.**

On trouve très peu d'études réalisées en dehors de l'Amérique du Nord. Cependant, en avril 2016 un sondage<sup>40</sup> sur l'utilisation du cannabis par les rhumatologues israéliens (Israël ayant légalisé depuis plusieurs années l'utilisation médicale du cannabis) a été réalisé sur l'ensemble des praticiens du pays (au nombre de 119). Sur les 23 praticiens qui répondirent en 2013, 78 % n'étaient pas prêts à faire une prescription de cannabis médical pour leurs patients douloureux chroniques atteints de maladies rhumatismale inflammatoire. Seul le

Sativex® et certains plants de cannabis (Bedrocan®) sont disponibles en Israël et prescriptibles uniquement par des spécialistes (neurologues, rhumatologues, algologues).

## 4.2 L'impact de la légalisation du cannabis aux USA

Entre 2004 et 2013 aux USA, 23 états ont légalisé l'utilisation du cannabis médical prescriptible par tous médecins thésés. Une étude réalisée<sup>41</sup> sur cette même période a déterminé que dans le mois suivant cette légalisation il y a avait une hausse de la consommation de cannabis de 1,24 % uniquement chez les plus de 26 ans (aucun changement chez les adolescents et jeunes adultes de moins de 26 ans).

Depuis plusieurs années, la mortalité par overdose d'opioïdes prescrits légalement a fortement augmentée aux USA. L'étude d'une équipe de recherche médicale de Philadelphie<sup>42</sup> parue en août 2014 a fait le lien entre la légalisation du cannabis médical dans les différents états et le nombre d'overdose non volontaire par opioïdes par an dans ces mêmes états américains entre 1999 et 2010. La conclusion des auteurs est que les états autorisant le cannabis médical ont vu les décès par overdoses d'opioïdes fortement diminuer dès la première année de légalisation avec une moyenne de 24,8 % (figure 29).

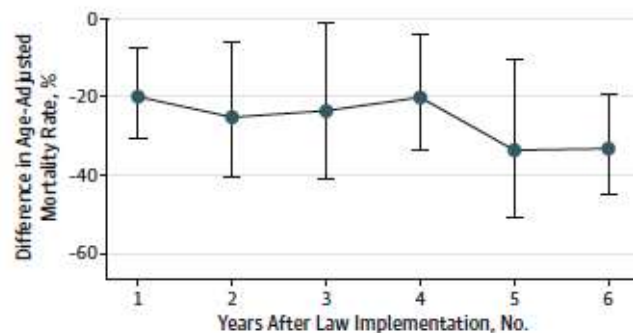


Figure 29: Association entre la loi sur le cannabis médical et la mortalité par overdose d'opioïdes les années suivantes son autorisation aux USA de 1999 à 2010<sup>42</sup>.

Dès 1996, ayant soutenu et co-écrit la proposition 215 (autorisant le cannabis médical en Californie), Dennis Perron, commença à mettre en place un service spécifique de distribution et d'éducation thérapeutique pour les patients traités par *C. sativa* dans la baie de San Francisco. Le modèle de distribution du cannabis fut en élaboration pendant plusieurs

années et ce n'est qu'en 2004, avec la création d'un programme spécifique, que le modèle actuel des dispensaires dédiés aux patients traités par cannabis put s'établir.

De l'été à l'automne 2005, une enquête sociologique<sup>36</sup> fut réalisée dans 7 de ces dispensaires afin de déterminer un profil des patients utilisant des phyto-cannabinoïdes et d'avoir leurs retours sur les services mis à leur disposition dans ces lieux spécifiques. Sur les 130 patients ayant répondu au questionnaire, 66 % se rendaient 2 fois par semaine au dispensaire. Les patients de cet échantillon étaient en majorité des hommes (74 %) qui appartenaient à toutes les catégories sociales, avec une moyenne d'âge de 39,9 ans. Tous les patients étaient satisfaits du service officiel de distribution du cannabis par les dispensaires auxquels ils se rendaient. Le modèle élaboré en Californie de dispensaires a été adopté par tous les états ayant légalisé le cannabis médical. Ces lieux servent à distribuer de manière sûre le cannabis, mais proposent également de l'éducation thérapeutique, du soutien psychologique *via* des groupes de parole ou des entretiens individuels, et de nombreux autres services appréciés des usagers.

En 2014, l'université de Californie à Los Angeles a publié un rapport<sup>43</sup> sociodémographique sur la localisation des dispensaires. Il s'est avéré que ceux-ci se localisent dans de grandes zones commerciales et non résidentielles, à proximité d'autoroutes pour un accès facile. Leur nombre est également régulé en fonction de la densité de la population et des lois de l'état (moins de dispensaires si vente uniquement médicale).

En 2015, une étude<sup>44</sup> réalisée au Rhode Island (plus petit état des USA), qui a légalisé le cannabis médical en 2006 et ouvert son premier dispensaire en 2013, regroupa 200 patients (52 % du total de patients sous cannabis médical de l'état) issus d'un des 2 dispensaires de l'état. Cet état autorise l'utilisation de la marijuana pour 8 maladies (Alzheimer, VIH/SIDA, cancer, maladie de Crohn, épilepsie, glaucome, hépatite C et SEP) et 5 conditions médicales (spasmes, incapacité, dégénérescence, douleurs sévères et nausées). Dans cet état, le décès par overdose d'opioïdes est l'une des causes majeures de mortalité et les dernières statistiques montrent que depuis la légalisation du cannabis cette tendance est en décroissance.

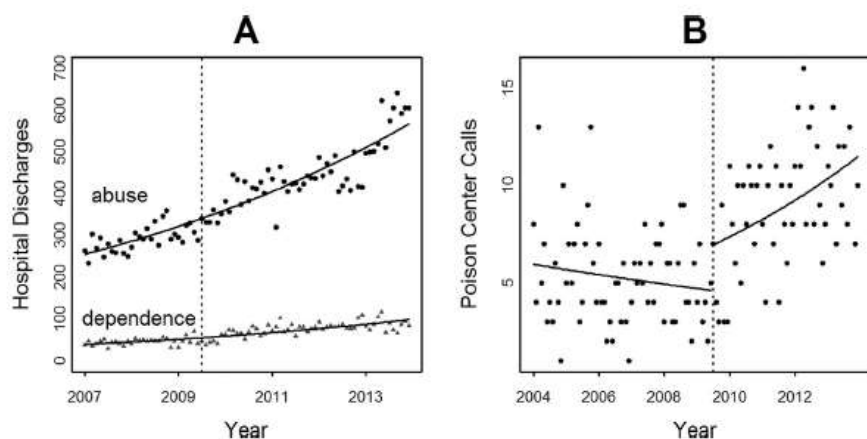
Les auteurs ont soumis leur échantillon de patients au questionnaire *Brief Pain Inventory* (BPI) utilisé pour établir la dimension et l'impact d'une douleur sur le biopsychosocial. 69 % de ces patients ont un score supérieur à 5 et 85 % de ceux-ci expriment une amélioration de leur douleur avec le cannabis. 92 % de l'ensemble de l'échantillon de patients estiment avoir moins d'effets secondaires sous cannabis qu'avec d'autres médicaments notamment les opioïdes.



Une étude datant de 2009 à San Diego<sup>45</sup> (Californie) a fait analyser par le laboratoire national 21746 échantillon d'urines de patients douloureux chroniques uniquement officiellement sous opioïdes type morphine. Sur cet échantillon, 13 % étaient positifs pour le cannabis, 4.6 % pour la cocaïne et 1.07 % pour la métamphétamine. Parmi, les 13 % de consommateurs de cannabis, 13.4 % d'entre eux étaient positifs pour la cocaïne ou la métamphétamine. Les auteurs conclurent que les patients sous cannabis avaient plus de risque de consommer d'autres drogues que les non utilisateurs de *C.sativa*.

Le département de psychiatrie de Denver a fait une étude rétrospective de 2007 à 2013<sup>46</sup> de l'impact sur la santé de la population du Colorado suite à l'autorisation d'utilisation du cannabis médical (l'étude s'arrête en 2014 au moment de la légalisation de l'utilisation récréative). Ils ont étudié les appels au centre anti-poisons de l'état qui a vu ses appels augmenter fortement après juillet 2009 pour des questions sur le cannabis. Cette date correspond au moment où la loi fut réellement entrée en vigueur avec l'ouverture des dispensaires et la non répression de la consommation et de la détention de cannabis. La prise en charge à l'hôpital pour des abus ou de la dépendance du cannabis a également augmenté après juillet 2009 (figure 30).

Ces augmentations seraient dues, selon les auteurs de l'article, à l'assouplissement de la législation sur le cannabis plutôt qu'à une augmentation du nombre de consommateurs, qui semble rester stable sur la même période.



**Figure 30: (A) séjours hospitaliers pour un abus ou une dépendance au cannabis, (B) appels au centre anti-poisons Rocky Mountain. La ligne en pointillés sur les 2 graphiques correspond à Juillet 2009<sup>46</sup>.**

Entre mai 2009 et novembre 2011, une étude<sup>47</sup> réalisée sur Boston s'est intéressée à la consommation de soins médicaux primaires (consultation chez le médecin généraliste et passage aux urgences) de patients consommant de la marijuana illégalement. 589 patients

participèrent à cette étude, 340 avaient consommé du cannabis sur les 3 derniers mois et parmi eux 129 de manière quotidienne. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur une consommation excessive de moyens de santé chez les patients utilisant quotidiennement de la marijuana.

Certains médecins de l'institut national de l'abus de drogue (*National Institute on Drug Abuse*) mettent en garde leurs confrères sur la prescription de cannabis inhalé qui présente des risques incertains sur notamment le cancer du poumon. Les auteurs de cet article paru en 2014<sup>48</sup> rappellent qu'en 2012 aux USA, 2.7 millions d'adolescents âgés de 12 ans étaient, selon le DSM-IV, dépendants au cannabis. Les auteurs extrapolèrent que dans les années à venir, avec la légalisation du cannabis, ce chiffre allait augmenter de manière significative par la banalisation de l'utilisation de cette plante de manière récréative.

Les chiffres de 2012 de la sécurité routière ont montré que la substance la plus retrouvée dans les cas d'accidents légers ou mortels étaient le cannabis derrière l'alcool<sup>48</sup> (minimum de 1 ng THC/mL d'urine). Le nombre de passages aux urgences pour mésusages de drogues augmente à l'échelle de l'ensemble des USA (figure 31).

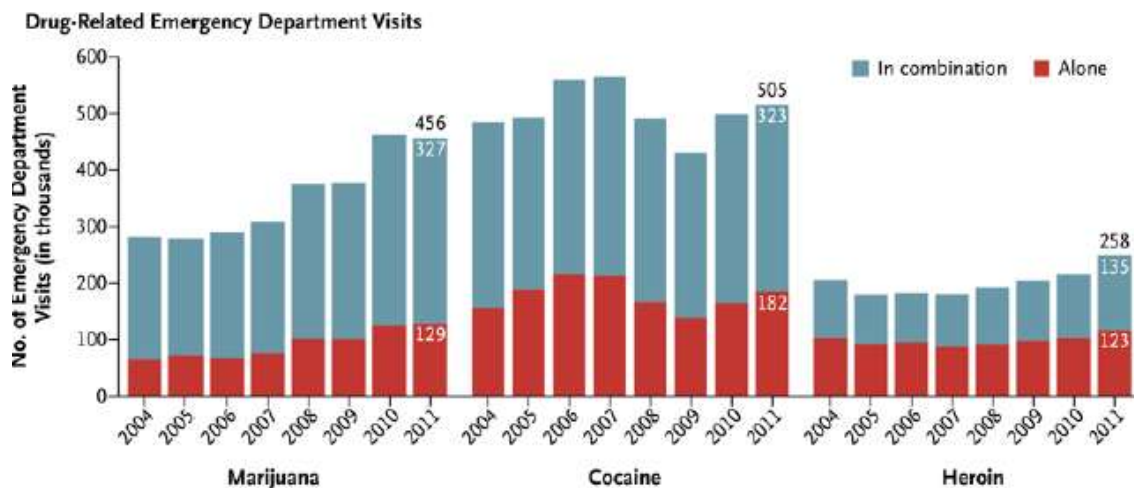


Figure 31: Evolution du nombre d'admission aux urgences au cours du temps pour consommation de marijuana, cocaïne et héroïne seules ou en association entre 2004 et 2011 aux USA (62 % en plus pour le cannabis en association et augmentation de 100 % en association,  $P < 0.05$ )<sup>48</sup>.

En 2015, une étude<sup>49</sup> de médecine générale parue dans le journal américain de psychiatrie s'est penchée sur la différence entre les utilisateurs de cannabis médical et ceux l'utilisant à des fins récréatives. 868 participants furent recrutés dans des cabinets de ville de

l'état de Washington entre 2009 et 2012 (qui autorise actuellement le cannabis médical et récréatif). 131 personnes fumaient de la marijuana pour leurs problèmes de santé (49 d'entre eux avaient une prescription médicale de leur généraliste), 525 en fumaient pour ses effets euphorisants et 212 l'utilisaient avec d'autres drogues. Globalement, les auteurs montrèrent quelques différences entre les 2 groupes d'utilisateurs (figures 32). En effets, ceux utilisant le cannabis à des fins médicales avaient moins de problèmes d'addiction (autres drogues, alcoolisme, médicamenteuse) mais plus de problème de santé (douleurs, spasticité). Les auteurs ont également fait le parallèle avec le fait que, dans les états où l'utilisation médicale du cannabis était autorisée, il y avait moins de prescription d'opioïdes<sup>42</sup>. Les auteurs soulignaient la nécessité de former les médecins généralistes à la prescription de cannabis à l'instar des opioïdes et benzodiazépines pourvoyeurs d'overdoses, d'addiction et d'effets secondaires.

Pattern of drug use	Participants, No. (%)		p - Value <sup>a</sup>
	Recreational (n = 525)	Medical (n = 131)	
Marijuana only <sup>a</sup>	52 (10)	24 (18)	<.001
Marijuana and alcohol only <sup>a</sup>	120 (23)	22 (17)	<.001
Marijuana and opioids only	51 (10)	23 (18)	
Marijuana and non-prescription opioids only <sup>a</sup>	29 (5)	17 (13)	<.001
Marijuana and prescription opioids only <sup>a</sup>	22 (4)	6 (7)	<.001
Marijuana and sedatives only <sup>a</sup>	3 (.6)	4 (3)	<.001
Marijuana and stimulants only <sup>a</sup>	17 (3)	0 (0)	<.001
Marijuana and hallucinogens only <sup>a</sup>	2 (.4)	1 (.7)	<.001
Marijuana and multiple drugs <sup>b</sup>	302 (58)	63 (48)	.05

**Figure 32: Comparaison des échantillons d'utilisation des drogues en fonction de l'utilisation du cannabis (p < 0.01)<sup>49</sup>.**

Une importante étude parue en 2016 dans *Health Affairs*<sup>50</sup> a montré que la sécurité sociale américaine (*Medicare part D*) avait fait en 2010, 104,5 millions de dollars d'économie et 165,2 millions en 2013 grâce à la prescription de cannabis médical. Celui-ci n'étant pas remboursé par l'aide publique et remplaçant certains médicaments pour la spasticité et pour

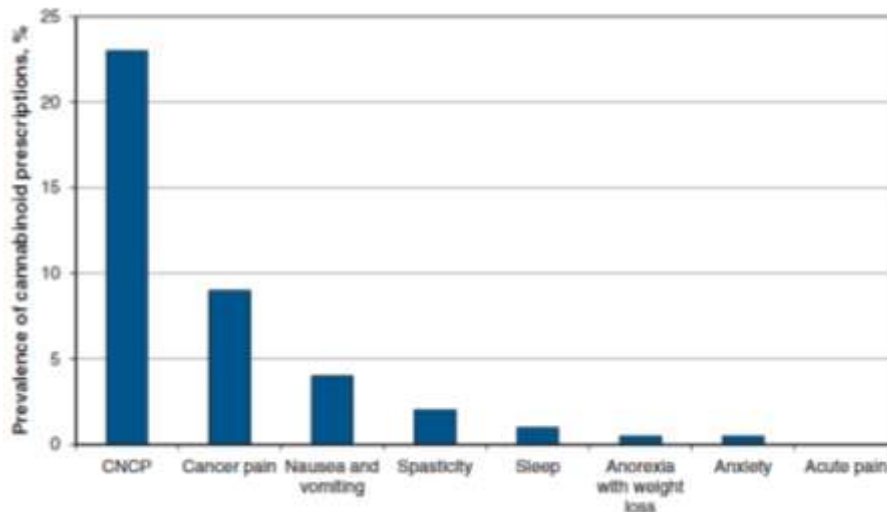
les douleurs (opioïdes, antiépileptiques), les 17 états (au moment de l'étude) autorisant le cannabis médical avait vu les caisses de l'assurance maladie se renflouer. L'extrapolation faite par les auteurs était que, si ces chiffres s'appliquaient aux 50 états (avec le district de Colombia), l'économie serait d'environ 468 millions par an (soit 0,5 % du total des dépenses annuelles).

### 4.3 *L'impact de la légalisation du cannabis au Canada*

En 1998, un sondage téléphonique fut réalisé dans la province de l'Ontario au Canada. Sur 2508 personnes interrogées, 49 personnes utilisaient du cannabis pour une raison médicale (85 % pour de la douleur ou des nausées) et 179 de manière récréative. La conclusion des auteurs était que 2 % de leur échantillon total pouvaient prétendre de manière légitime à l'utilisation médicale de cannabis, les autres consommateurs utilisant cette plante pour ses effets psychotropes à des fins récréatives<sup>51</sup>.

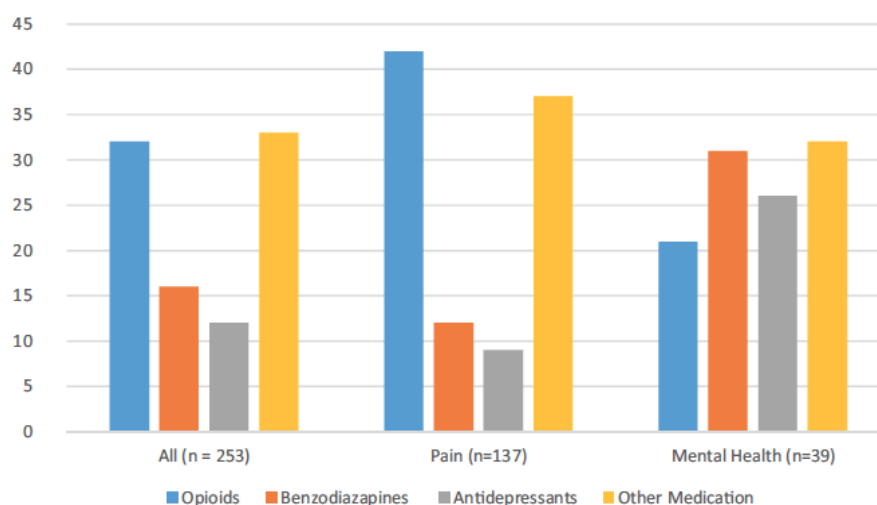
En 2014, le Dr Juurlink (Toronto) a publié une tribune<sup>52</sup> dans le *Canadian Medical Association Journal* sur la difficulté que peut rencontrer un médecin généraliste à faire sa première prescription de cannabis. Il explique la culpabilité que de nombreux médecins ressentent à prescrire du cannabis encore considéré uniquement comme une drogue dans beaucoup de pays. Il rappelle que de nombreux médicaments tels que les opioïdes peuvent être mal tolérés et comportent plus de risque que le cannabis, qui doit être considéré comme une alternative thérapeutique, voire parfois dans certains cas « comme la seule bonne prescription ».

En 2013, 92 médecins généralistes et 73 spécialistes sur les 318 praticiens que compte la région d'Abitibi-Témiscamingue du Québec (sud-ouest) participèrent à un sondage<sup>53</sup> sur leur utilisation du cannabis dans leur pratique. En 2014, 12-15 % des douloureux chroniques canadiens (entre 11 et 29 % de la population totale) étaient traités par cannabinoïdes. 34,8 % des médecins généralistes ont prescrits des cannabinoïdes (à inhaler ou *per os*) contre 8,2 % des spécialistes pour des douleurs chroniques non cancéreuses pour en moyenne 5 patients (figure 33).



**Figure 33: Prévalence de la prescription de cannabinoïdes dans l'année précédente le sondage chez les médecins de la région d'Abitibi-Témiscamingue au Québec par indication thérapeutique (CNCP= douleur chronique non cancéreuse)<sup>53</sup>.**

En janvier 2017, une étude<sup>54</sup> réalisée dans la province de Colombie Britannique au Canada regroupa 271 patients sous cannabis médical. Les auteurs firent leur étude juste après le changement de législation dans le pays qui élargit les conditions d'obtention du cannabis notamment en augmentant le nombre de producteurs licenciés agréés (jusque là limité à 30) pour approvisionner environ 67075 patients (chiffre en août 2016). 253 patients de l'échantillon utilisaient le cannabis comme substitutif à des médicaments traditionnels en se justifiant par avoir moins d'effets secondaires avec cette thérapeutique (figure 34).



**Figure 34: Substitution médicamenteuse par le cannabis en fonction de l'étiologie <sup>54</sup>**

#### 4.4 *L'impact de la légalisation en Europe sur l'utilisation médicale du cannabis*

En Norvège l'utilisation médicale du cannabis est toujours interdite officiellement, cependant le Marinol® et le Sativex® peuvent être prescrits de manière exceptionnelle nominativement par quelques médecins spécialistes.

En 2012, l'université d'Oslo a publié une étude<sup>55</sup> réalisée entre 2006 et 2010 regroupant 100 utilisateurs de cannabis inhalé issus de milieu socio-culturels différents. 25 % de l'échantillon de consommateurs explicitèrent leur utilisation médicale de manière scientifique pour améliorer leurs douleurs (SEP, rhumatisme, lombalgies chroniques) ou à but anxiolytique. Les autres participants se définissaient comme activistes mais la frontière entre l'utilisation médicale et récréative était floue.

La conclusion des auteurs est que l'activisme en faveur de l'utilisation médicale du cannabis était en plein essor et que les consommateurs, actuellement illégaux, forment une communauté très renseignée cherchant à convaincre les autorités de l'efficacité médicinale du *C.sativa* en rejetant l'utilisation à des fins euphoriques de cette plante.

Aux Pays-Bas, une enquête nationale<sup>56</sup> réalisée entre octobre 1997 et février 1999 s'est penchée sur l'utilisation médicale du cannabis. 107 patients y répondirent (55 % de femmes, moyenne d'âge 58 ans, poids 70 kg, durée de traitement 5,4 mois) dont le traitement étaient prescrits par leurs médecins généralistes ou par un spécialiste (oncologues, neurologues ou internistes). Sur l'ensemble de cet échantillon de patients, 68 % prenaient une forme inhalée, 64,1 % rapportèrent une bonne voire excellente amélioration de leurs symptômes. Parmi ces patients, 38,8 % étaient atteints de SEP, 20,7 % de cancer, 13,8 % de cachexie et anorexie et 26,7 % d'autres symptômes divers dont 8,6 % de douleurs chroniques.

Une autre étude hollandaise<sup>57</sup> parue en 2013 regroupe toutes les prescriptions médicales de cannabis inhalé de 2003 à 2010 (4 souches produites par Bedrocan BV vendues dans des sachets unitaires de 5 g à ce moment là). Pendant ces 7 années, la prévalence annuelle du nombre de patients sous cannabis médical est restée stable (figure 35).

Durant cette période, 5545 patients ont été traités par cannabis pour des douleurs chroniques, VIH, cancer, nausées ou chimiothérapies ou glaucome en utilisant des souches

différentes de marijuana (en fonction de la teneur en THC et CBD) selon leur pathologie (figure 36).

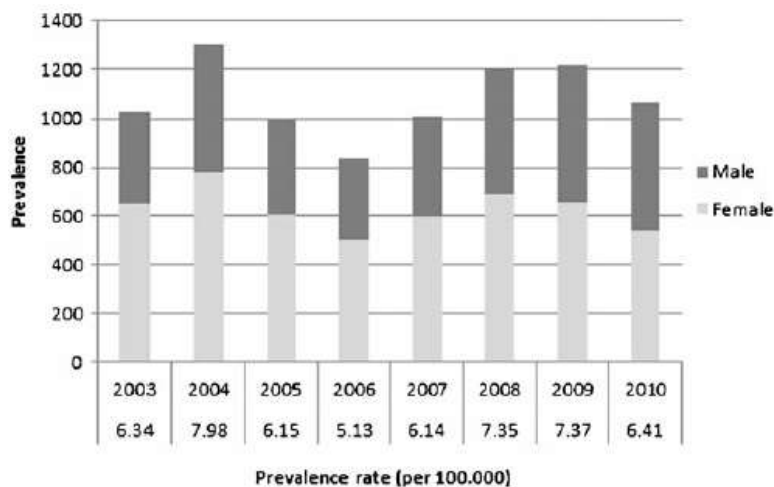


Figure 35: Prévalence (barres verticales) et taux de prévalence (axis) de l'utilisation médicale de cannabis aux Pays-Bas de 2003 à 2010<sup>57</sup>.

	All users <sup>a</sup>	Users of high THC: <sup>b</sup> <i>Bedrocan</i>	Users of low THC: <sup>b</sup> <i>Bedrobinol/SIMM</i>	Users of THC+CBD <sup>b</sup> <i>Bediol</i>
Total (N=)	5,250	2,136	1,933	438
Associated comedication (%)				
Pain medication	2,801 (53.4)	1,119 (52.4)	1,072 (55.5)	220 (50.2)
-Non-opioid	2,125 (40.5)	814 (38.1)	841 (43.5)	168 (38.4)
-Weak opioid	1,147 (21.8)	470 (22.0)	423 (21.9)	99 (22.6)
-Strong opioid	1,114 (21.2)	476 (22.3)	430 (22.2)	95 (21.7)
HIV medication	48 (0.9)	24 (1.1)	9 (0.5)	4 (0.9)
Oncolytics	139 (2.6)	66 (3.1)	50 (2.6)	9 (2.1)
Nausea medication	806 (15.4)	337 (15.8)	335 (17.3)	68 (15.5)
Glaucoma medication	116 (2.2)	49 (2.3)	40 (2.1)	10 (2.3)

Figure 36: Co-médication en fonction de la variété de cannabis. Les résultats sont exprimés en pourcentage sur le total d'utilisateurs dans chaque catégorie<sup>57</sup>.

Hormis les Pays-Bas, aucun pays européen n'a assez de recul sur l'utilisation médicale du cannabis. Le nombre de publications va augmenter dans les années à venir avec l'assouplissement des lois européennes permettant son utilisation.

#### 4.5 *L'utilisation du Marinol® en France*

La politique de répression française des drogues est l'une des plus sévères au monde, et la consommation de cannabis est l'une de plus importante au monde. L'utilisation médicinale de *C. Sativa* est méconnue sur l'hexagone.

Depuis le 5 juin 2013, un décret au Journal Officiel Français permet "*la délivrance d'une AMM à des médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés*".

Cependant, le cannabis est classé en tant que drogue illicite et toute détention est réprimée par la loi, ce qui provoque actuellement un vide juridique pour le Marinol®.

Le Marinol® est disponible depuis 2004 dans l'hexagone en ATUn pour des douleurs rebelles d'origine neuropathique, officiellement uniquement, prescriptible par les Centres d'Etudes et de Traitement de la Douleur (CETD).

Certains patients frontaliers peuvent se procurer le Sativex® dans les pays limitrophes (Belgique, Allemagne ...) car bien qu'aillant eu son AMM en janvier 2014<sup>27</sup> il n'est toujours pas commercialisé.

Où en sommes-nous en 2017, quels sont les patients traités par Marinol® ? Comment est finalement prescrite cette molécule en France?



## II ARTICLE

# MEDICAL USE OF DRONABINOL IN FRANCE BETWEEN 2004 AND 2017

Sarah Lejczak, Hubert Rousselot, Paolo Di Patrizio, Marc Debouverie\*

JOURNAL: ?

\*Corresponding author:

**Service de neurologie**, CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) of Nancy - Hôpital Central

29 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny CO n°34

54035 NANCY CEDEX FRANCE

**Phone** : 33 (0)3 83 85 96 27 **Fax** : 33 (0)3 83 85 27 34

**E-Mail** : [m.debouverie@chru-nancy.fr](mailto:m.debouverie@chru-nancy.fr)

## Résumé

**Objectifs:** Cette étude est un recueil de données agrégées sur le dronabinol, un pur extrait de Delta-9-tetrahydrocannabinol, prescriptible en France depuis 2004: enquête sur ses prescripteurs et leurs patients

**Etude:** enquête nationale sous forme de questionnaire, envoyée aux 43 centres prescripteurs de dronabinol répartis sur 17 régions métropolitaines entre juin et juillet 2017

**Principales mesures:** vue d'ensemble des prescripteurs ainsi que de leur lieu d'exercice (hôpital, clinique ou cabinet privé) leur spécialité et le profil de leurs patients. Nous avons listé les différentes maladies ou symptômes pour lesquels le dronabinol était utilisé ainsi que ses actions positives ou effets secondaires.

**Résultats:** 26 réponses répartis sur 17 régions furent comptabilisées. Cela représente un total de 191 patients sur les 377 indexés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2006. 46 % des prescripteurs travaillent seuls. Les patients hommes et femmes sont équivalents ; les âges moyens respectifs étant 51 ans et 45 ans. 49.7 % de ces patients souffraient de Sclérose En Plaque, 36.6 % d'une douleur neuropathique centrale d'étiologie autre, 8 % de douleurs neuropathiques périphériques, 2.9 % de maladie de Parkinson, et environ 1 % d'autres pathologies. La durée moyenne du traitement variait de 1 mois à 6 ans avec une posologie de 2.5 mg à 30 mg par jour (en une ou plusieurs prises). 59 % des patients ont déclaré avoir une réduction de leur douleur comprise entre 30 et 50 %.

**Conclusion:** cette enquête fait un premier état des lieux factuel sur le dronabinol en France, qui nécessiterait d'autres études afin d'être d'avantage utilisé dans de bonnes conditions.

## Abstract

**Objectives:** the purpose of this cluster survey was to investigate dronabinol, A pure extract of Delta-9-tetrahydrocannabinol, prescription in France since 2004: which licensed physicians and for patients with different pathologies.

**Design:** National survey consisting of one questionnaire sent to 43 dronabinol prescribing areas through 17 regions in metropolitan France between June and July 2017.

**Main outcomes measures:** An overview of prescribers was assessed according to the working area (hospital, clinic or private practitioners and their speciality) and patient profiles.

We recorded the different diseases or symptoms where dronabinol was employed and its ability to reduce symptoms or induce side effects.

**Results:** 26 responses from 17 different areas through 12 regions were received at the end of the survey. This represented a total of 191 patients on the 377 indexed since 1<sup>st</sup> January 2006. 46 % of prescribers worked alone in their area. Men and women were equal; men median's age of 51 years old and 45 years old for women. 49.7 % of those patients experienced Multiple Sclerosis, 36.6 % a central neuropathic pain from others disease, 8 % peripheral neuropathic pain 2.9 % Parkinson's disease, and around 1 % of others diseases. The mean duration of dronabinol intake was from 1 month up to 6 years with a posology from 2.5 mg up to 30 mg per day (in one or several intake). 59 % of patients declared having a 30 to 50 % pain reduction.

**Conclusion:** this investigation was a first overview about dronabinol in France, which would require more studies to be spread in good conditions.

## Introduction

The *cannabaceae* family, whom belong the tree varieties of cannabis, *ruderalis*, *sativa* and *indica*; are used since 5000 years for their textile and medicinal properties. *Cannabis sativa* (*C. sativa*.) is used for medical purposes since 2737 before J-C in Asia, and spread through the world in informal conditions until 1843<sup>1</sup>, date of the first scientist publication by Sir William Brooke O'Shaughnessy of its potential therapeutic uses in the *Provencial Medical Journal*<sup>2</sup>. After a century of abuses thank to its psychotropic side effects, 185 countries considered *C. sativa* as an illicit drogue in 1961. Nowadays, the majority of their culture served in the textile industry, but only if the concentration of Delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ -9-THC) is below 0.2 % during the last stage of development.

Besides, several teams did some discoveries about cannabis's properties and, in 1985; the Food and Drugs Administration (FDA) approved a pure extract of  $\Delta$ -9-THC<sup>3</sup>. Commercial products dronabinol, were first sold by Unimed Pharmaceuticals in the USA. They were prescribed as a medication against nausea/vomiting for patients suffering cancer under chemotherapy or Human Immunodeficiency Virus (HIV).

Since 1997, dronabinol have been used for stimulating appetite of patients with HIV associate to weight lost, or triple combination therapy<sup>4</sup>. Its second indication was to reduce pain or spasticity especially in Multiple Sclerosis (MS) in USA, Canada and others countries.

Clinical trials used it in depression, Tourette' syndrome, sleeping disorders, psychoses, anxieties or glaucoma. Last international recommendations based on GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) classification for neuropathic pain treatment said a weak against the use of cannabinoids <sup>5</sup> but it stays an alternative treatment (second or third line).

In Europa, cannabis legislation is different between the 28 countries. In 2017, the last report of the *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)*<sup>6</sup>, state that none European country allowed officially medically smoked cannabis, and 18 of them allow medicine as dronabinol and dronaximols.

Since June 2013, a decree published in the Official French Journal authorised the marketing authorization of medication with cannabinoids. Dronaximols received its marketing authorization since January 2014 in France to reduce spasticity and pain for patient with MS but it still can be available in 2017.

French repression on drugs is one of the strictest across the world, and paradoxically cannabis use is one of the most. Cannabis seizure represents several tones per year but there is no information on the proportion for medical purpose of it in France.

There is a huge problem because no possession of cannabis is allowed, only considered as illicit drug, and there is a judicial ambivalence for dronabinol, which is an pure extract of *C.sativa*.

In France, dronabinol is prescribed since 2004 with a special authorisation, *Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative (ATUn)* specific to one patient and delivered only in hospital pharmacies with direct importation from the USA. This unique prescription is possible as last trial against neuropathic rebel pain and could be officially prescribing only in Centre of Study and Treatment of Pain. There is no official information about it from the national agency of health, *Haute Autorité de Santé (HAS)*.

The purpose of this survey was to investigate the dronabinol prescription in France since 2004 and made a first factual assessment about the prescriber and the patients treated with it.

## **Materials and methods**

### ***Questionnaire design***

Documentation was obtained from the national drug agency, *Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)*, which index the patient treated with dronabinol. 377 patients were treated since the first authorization. The last assessment for the country report 207 patients treated between the 1<sup>st</sup> January 2014 and the 31 December 2016. At that time, the *ANSM* did not study the disease suffered from patients or their daily posology or side effects.

Results of the only unpublished investigation of dronabinol dated of November 2015 by the French pain society, *Société Française d'Evaluation et de Traitement de la douleur (SFETD)*, were also obtained, which was only a survey for their subscriber.

This questionnaire was sent to the physician prescriber and constructed with different sections. The first section was about the prescriber, the second about the patient and finally the last one about the personal prescriber dronabinol opinions.

The questionnaire part's of prescribers focused about their location in France, knowledge on medical cannabis and the period of their first prescription of dronabinol.

The part about the patient characteristics focused about the diagnosis, their symptom, their demographics particularities, the medicine already tried and their treatment side effects.

### ***Sample selection***

Every center was called to know who was the prescriber and for two site the pharmacy because the prescriber where in private practice. There were neurologist, anesthesiologist or general practitioner working in Centre of Study and Treatment of Pain.

A link was mailed for this national questionnaire survey to the 43 dronabinol medicine prescribing areas through 17 regions of metropolitan France between June and July 2017.

### ***Ethics***

Only one investigator of this survey knew the name of the different prescribing physician. The survey was online made by Redcap software on a secured server, driven by the Cancer Center of Lorraine, *Institut de Cancérologie de Lorraine*, and answers were anonymous.

### ***Analysis***

The statistical analysis was extract during August 2017 and done with the software Excel. This was a data collection aggregate.

## Results

### *Respondent demographics*

26 responses were obtained from 17 different areas through 12 regions. (Table 1)

Only 6 prescriber did not fill the questionnaire in the appropriate way. Among them one was waiting his first authorization and some data miss to complete the analysis.

**Table 1: French respondent demographics in 2017**

REGION OF PHYSICIAN	NUMBER OF PHYSICIAN FROM THE SURVEY	PERCENTAGE	REGION OF PATIENT	NUMBER OF PATIENT BY REGION SINCE 2004 FROM THE SURVEY	NUMBER OF PATIENT BY REGION IN 2017 FROM THE SURVEY	NUMBER OF PATIENT BY REGION BETWEEN JANUARY 2014 AND DECEMBER 2016 FROM ANSM
Burgundy ( <i>Bourgogne</i> )	3	12	Burgundy ( <i>Bourgogne</i> )	13	12	12
Champagne-Ardenne	2	8	Champagne-Ardenne	6	1	7
Languedoc-Roussillon	4	15	Languedoc-Roussillon	85	27	64
Corse	1	4	Corse	6	1	1
Lorraine	1	4	Lorraine	1	1	1
Rhône-Alpes	6	23	Rhône-Alpes	55	37	45
Midi-Pyrenees	2	8	Midi-Pyrenees	13	7	8
Franche-Comte	3	12	Franche-Comte	8	1	7
Provence-Alpes-Côte-d'Azur	1	4	Provence-Alpes-Côte-d'Azur	1	1	33
Poitou-Charentes	1	4	Poitou-Charentes	1	1	1
Alsace	1	4	Alsace	1	1	1
Isle of France ( <i>Ile-de-France</i> )	1	4	Isle of France ( <i>Ile-de-France</i> )	1	0	6
<b>TOTAL</b>	26	100	<b>TOTAL</b>	191	90	186
<b>NO ANSWER TO SURVEY</b>						
Upper Normandy ( <i>Haute Normandie</i> )				UNKNOWN	UNKNOWN	4
Auvergne				UNKNOWN	UNKNOWN	10
Britanny ( <i>Bretagne</i> )				UNKNOWN	UNKNOWN	1
Pays de la Loire				UNKNOWN	UNKNOWN	4
Picardy ( <i>Picardie</i> )				UNKNOWN	UNKNOWN	2
<b>TOTAL</b>				UNKNOWN	UNKNOWN	21

### *Prescribing physicians characteristics*

46 % (N=12) of prescribers were alone in their area. 69 % (N=18) of physicians were members of the *SFETD* and 42 % (N=11) of them answered to its investigation in November 2015. Most of physicians (N=11, 42 %) knew about this drug through their own research on scientific publications, and half of them (N=12, 46 %) found information in specific journals.

Only one physician started prescribing dronabinol before 2010, then 40 % (N=10) started between 2010 and 2014, and 56 % (N=14) after 2014.

69 % (N=18) prescribers obtained a specific qualification for chronic pain treatment and 23 % (N=6) didn't have any specific diploma in pain. (Table 2)

**Table 2: Prescribing physicians characteristics**

PHYSICIAN SPECIFIC PAIN DIPLOMA	NUMBER OF PHYSICIAN	PERCENTAGE
QUALIFICATION ( <i>capacité</i> )	18	69
UNIVERSITY DEGREE ( <i>DU</i> )	1	4
UNIVERSITY DIPLOMA COMPLEMENTARY ( <i>DESC</i> )	1	4
NONE	6	23
TOTAL	26	100
☐		
PRESCRIPTION START	NUMBER OF PHYSICIAN	PERCENTAGE
BEFORE 2010	1	4
BETWEEN 2010 AND 2013	10	40
SINCE 2014	14	56
TOTAL	25	100

### *Patient characteristics*

191 (50.6 %) patients of the 377, indexed since 2004 by the ANSM, were included in our survey. Among the 191 patients included in the study, only 90 (47.12 %) patients continued being treated with dronabinol in 2017. 50,3 % patients were male and 49,7 % were female in our survey. Median weighted average age was 51 years for male, and 45 for female.

The main reported diagnosis were MS (N=87, 49.7 %), central neuropathic pain from others disease (cerebrovascular accident) (N=64, 36.6 %), peripheral neuropathic pain (diabetes, genetic disease) (N=14, 8 %), Parkinson's disease (N=5, 2.9 %), member amputation's (N=2, 1.1 %), neuralgia (N=2, 1.1 %) and cancer (N=1, 0.6 %).

Central neuropathic pain was the main patient symptom (N=170, 81.7 %), then spasticity (N=20, 9.6 %) and peripheral neuropathic pain (N=16, 7.7 %) according to this survey. A

couple of patients were suffering from different symptoms but precisions were not be able to be extract from those data. (Table 3)

**Table 3: Patient characteristics**

<b>SYMPTOM</b>	<b>FREQUENCY OF PATIENT</b>	<b>PERCENTAGE</b>
Central neuropathic pain	170	81,7
Peripheral neuropathic pain	16	7,7
Mecanical back pain	1	0,5
Spasticiy	20	9,6
M ultiple pain syndrome	1	0,5
<b>TOTAL</b>	208	100

<b>DISEASE</b>	<b>FREQUENCY OF PATIENT</b>	<b>PERCENTAGE</b>
Cancer	1	0,6
M ultiple Sclerosis	87	49,7
Central neuropathic pain (cerebrovascular accident)	64	36,6
Parkinson disease	5	2,9
Peripheral neuropathic pain (diabetes, genetic disease)	14	8,0
Amputation	2	1,1
Fibromyalgia	0	0,0
Mecanical back pain	0	0,0
Mecanical back pain post operation	0	0,0
Neuralgia	2	1,1
Dystrophy	0	0,0
<b>TOTAL</b>	175	100

The mean duration of dronabinol intake was from 1 month up to 6 years with a posology from 2.5 mg up to 30 mg per day. Prescription start was between 2,5 mg once a day up to 2,5 mg tree times per day.

Before to be treated with THC the majority (N=140, 73.3 %) of patient tried anti-epileptics medication (gabapentine, pregalabine, clonazepam, carbamazepine) or (N=137, 71.7 %) tricyclic anti-depression (amitriptyline, clomipramine). 28 (14.7 %) patient were also treated with ketamine. (Table 4)



**Table 4: Pain killers used before dronabinol**

<b>PAIN KILLER USED BEFORE DRONABINOL</b>	<b>NUMBER OF PATIENT</b>	<b>PERCENTAGE (total of 191 patients)</b>
<b>Weak opioids (codeine, tramadol or opium)</b>	<b>112</b>	<b>58,6</b>
<b>Strong opioid (morphine, oxycodone)</b>	<b>67</b>	<b>35,1</b>
<b>Tricyclic antidepressant (amitriptyline, clomipramine)</b>	<b>137</b>	<b>71,7</b>
<b>Anti-epileptic drugs gabapentine, pregabaline, clonazepam, carbamazepine</b>	<b>140</b>	<b>73,3</b>
<b>Local pain killer lidocaïne ou capsaïcine</b>	<b>39</b>	<b>20,4</b>
<b>Spasticity reduction (baclofen)</b>	<b>76</b>	<b>39,8</b>
<b>Other: ketamine</b>	<b>28</b>	<b>14,7</b>

111 patients (59 %) felt between 30 and 50 % of pain release, 41 (22 %) with more than 50 % of pain amelioration and 36 patients (19 %) with less than 30 % of pain release.

Nausea, dry mouth, sleepiness, dizziness were the common side effects reported and only one patient of this cohort presented an excited delirium. 57.9 % (N=15) prescribers didn't have any patients with side effects.

The main reason reported of stopping the THC treatment was the lack of efficacy.

48 % (N=12) physicians used the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) to follow with objective score their patient evolutions, 12 % (N=3) the Brief Pain Inventory and the others 40 % (N=10) interrogated their patient with the Visual Analog Scale or the *Douleur Neropathique 4 questionnaire (DN4)*. (Table 5)

**Table 5: Physicians dronabinol's opinion and patients evaluation scale**

SCALE USE FOR PATIENT EVALUATION	PHYSICIAN ANSWER	PERCENTAGE
<b>BPI</b> (Brief Pain Inventory)	3	12
<b>NPSI</b> (Neuropathic Pain Symptom Inventory)	12	48
<b>OTHER</b> (interrogation, Visual Analog Scale, DN4: douleur neuropathique)	10	40
<b>TOTAL</b>	25	100
ABOUT DRONABINOL	PHYSICIAN ANSWER ON 25 PRESCRIBERS	PERCENTAGE ON 25 PRESCRIBERS
<b>INCREASE THEIR PRESCRIPTION</b>	18	72
<b>DECREASE THEIR PRESCRIPTION</b>	4	16
<b>JUST CONTINUE THEIR PRESCRIPTION</b>	23	92
<b>WANT MORE AVAILABLE MEDICATION WITH CANABINOID</b>	24	96

## Discussion

Dronabinol is the only one available medication with cannabinoid in France with special authorization to treat chronicle refractory pain as last treatment trial. Since 2004, 191 patients were treated by dronabinol and 90 continued their medication in 2017 through 12 regions. Prescribers were neurologist at hospital or private practice and anesthesiologist or general practitioner working mostly in Centre of Study and Treatment of Pain. 69 % of them obtained a specific qualification for chronicle pain treatment. Half of patients were suffering from MS (49.7 %) or other disease with central neuropathic pain (36.6 %) and only one patient with cancer. 59 % felt between 30 and 50 % of pain release, 22 % with more than 50 % of pain amelioration and 36 patients (19 %) with less than 30 % of pain release. The mean duration of dronabinol, according to the results, intake was from 1 month up to 6 years with a posology from 2.5 mg up to 30 mg per day. Prescription start was between 2,5 mg once a day up to 2,5 mg tree times per day.

In North America, any medical physician could prescribe cannabinoid with a simple on line form to fill<sup>7</sup>. The Canadian health authority did a complete documentation for physician about prescription formalities, knowledge and information for patient about cannabinoid treatment<sup>8</sup>. There is no official documentation in France from the *HAS* and must doing their own research to find specific documentation.

France is one of the countries with the highest rate of illegal cannabis consumptions<sup>6</sup>. This, despite having one of the hardest repression in the world. Three medications containing cannabinoids (natural extract or synthetic) are sold in different countries. Two oral forms nabilone, dronabinol existed since 1982, and 1985 respectively. One nasal spray nabiximols was released in 2010. Those medications could be prescribed for different applications but only dronabinol is allowed in France with a special authorisation to treat only chronicle refractory pain. To prescribe dronabinol, the *ANSM* send information with 3 publications. There are 2 clinical trials about neuropathic pain and the conclusion of the last international recommendations based on GRADE classification for neuropathic pain treatment. The first trial from 2004 obtained significant results. 24 patients were treated by 10 mg of dronabinol during 3 weeks to reduce central pain in MS<sup>9</sup>. The difference between treatments in pain reduction from baseline was around 21 %.

The other clinical trial dated from 2009 by the lab BIONORICA<sup>10</sup> on 124 patients with chronic central neuropathic pain and fibromyalgia treated with 7,5 mg of dronabinol over 7 months. No significant results were obtained and 25 % of patients presented side effects. The survey results showed that more half patient reduced between 30 and 50 % of their pain.

*ANSM* did not refer to others clinical trials using dronabinol in different applications as appetite stimulation or against nausea and vomiting under chemotherapy. Some pharmacological studies showed the first psychotropic of THC effect start between 30 and 90 minutes after the ingestion of the pills with a slow plasmatic peak (as plateau) after 2-3h for a maximum duration of 12h<sup>11</sup>. Most patients throw the publication prefer use cannabis inhalation than an oral form because it action is faster. Oral form is in majority use by patients who are suffering from inflammatory bowel disease with few side effects<sup>7</sup>. Any patient with bowel disease is treated by dronabinol in France.

10 clinical trials included 973 patients with cachexia and lost of appetite suffering from cancer or AIDS tested cannabinoids: dronabinol, nabilone and cigarettes of cannabis with different concentration of THC. The results were significant with a real benefit for patient with 10 mg oral form THC's to stimulate appetite, and side effect appeared after 30 mg<sup>12</sup>.

Only one patient with cancer was referred in this survey and his treatment is officially for his pain but it helped against nausea or anorexia. It could be interesting to make an official communication to French oncologists who don't know they could use this kind of treatment against nausea and vomiting or to stimulate appetite. The prescribers in this survey wanted to continue and had more authorization to use dronabinol or others medications with cannabinoids for some others application as in cancer chemotherapy side effects.

Between 2004 and 2013 in the USA, 23 states legalized the medical use of cannabis. In the period from 1999 to 2010 in those same states, the mortality of non-voluntary opioids analgesic overdose<sup>13</sup> decreased with an average of 24,8 %. For several years, opioids analgesic overdose was being a huge problem in North America and it started in France for few years. Cannabinoids could be an alternative to strong opioids for special conditions.

This investigation is a first factual assessment about dronabinol in France, which needs more studies to be spread to treat more patients in good conditions.

## **Conclusion**

Spread medications with cannabinoids and their indication should be an option of getting new treatments in France for specific situation without issue in 2017.

Cannabis legalization is still a big societal debate in France. Reconsidering the medical use should be the first step and need studies and medical opinion from different specialities especially the family doctor who will be on the first line.

## **Acknowledge**

We thank the *ANSM* and the *SFETD* for sharing their information and all physicians who participated to this survey.

## **Summary**

In France, dronabinol is in 2017 the only medication with cannabinoid which could be prescribed by few specialist physicians since 2004 with a special authorization.

From the beginning only 377 patients tried this medication and according to our data there were about 90 patients still treated with it in 2017.

In this survey, 49.7 % patients were suffering from MS, and 59 % patients had between 30 and 50 % of pain release.

According to our data, the main reason of stopping this treatment was the lack of efficiency and not side effects.

**Key words: dronabinol – France – pain refractory**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Institute of Medicine (US); Joy JE WSJ, Benson JA Jr. *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base*. Washington (DC): National Academies Press (US): Copyright 1999 by the National Academy of Sciences. All rights reserved., 1999, p.288.
2. O'SHAUGHNESSY WB. INDIAN HEMP, OR GUNJAH. *Provencial medical journal and retrospect of the medical sciences*. february 4, 1843; No 123.
3. U.S. Department of Health and Human Services ( Us Food and Drug Administration) <https://http://www.fda.gov/> (consultée en juillet 2017).
4. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Current medical research and opinion*. 2007; 23: 533-43.
5. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015; 14: 162-73.
6. Addiction EMCfDaD. Cannabis legislation in Europe. In: EMCDDA, (ed.). Publications Office of the European Union, Luxembourg.: European Union, 2017.
7. Wilsey B, Atkinson JH, Marcotte TD and Grant I. The Medicinal Cannabis Treatment Agreement: Providing Information to Chronic Pain Patients Through a Written Document. *The Clinical journal of pain*. 2015; 31: 1087-96.
8. Ph.D. HA. Renseignements destinés aux professionnels de la santé  
Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes. Santé Canada  
Date de la version la plus récente : février 2013, février 2013.
9. Svendsen KB, Jensen TS and Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *Bmj*. 2004; 329: 253.
10. Weber J, Schley M, Casutt M, et al. Tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) Treatment in Chronic Central Neuropathic Pain and Fibromyalgia Patients: Results of a Multicenter Survey. *Anesthesiology research and practice*. 2009; 2009.
11. Fedotov Y, Director E and Crime UNOoDa. MARKET ANALYSIS OF PLANT-BASED DRUGS  
Opiates, cocaine, cannabis. In: Reports WD, (ed.). UNODC: United Nation Office on Drugs and Crime, May 2017.
12. Grotenhermen F. Medicinal uses of Marijuana and cannabinoids. *Critical reviews in plant sciences*. 2017.
13. Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO and Barry CL. Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA internal medicine*. 2014; 174: 1668-73.

### III PERSPECTIVES ET CONCLUSION

L'utilisation médicale du cannabis de manière officielle dans certains pays date d'une vingtaine d'années. Le recul qu'ont ces pays sur cette pratique impose la prudence de cette prescription qui doit se faire dans un cadre réglementaire bien défini. Cependant, de nombreuses études montrent que le cannabis, utilisé à bon escient, peut être une alternative thérapeutique notamment aux opioïdes qui ont de nombreux effets secondaires et dont le surdosage peut entraîner un décès.

Plusieurs milliers de patients à travers le monde sont traités par cannabis et leur surveillance sur plusieurs années permettra un recul suffisant à l'OMS pour émettre des nouvelles recommandations d'utilisation.

Le manque d'informations des professionnels de santé et de la législation sont un frein à l'utilisation de *C.sativa* de manière médicale et encadrée notamment en Europe et surtout en France.

Le dronabinol est le seul médicament à base de cannabinoïde disponible en France grâce à une ATU en dernière intention en cas de douleurs chroniques réfractaires. Depuis 2004, 191 patients dans notre enquête (sur les 377 indexés par l'ANSM) ont été traités par dronabinol et 90 d'entre eux le sont toujours en 2017, répartis dans 12 régions métropolitaines.

Les prescripteurs sont avant tout neurologues exerçant en structures hospitalières ou en cabinets privés, et anesthésistes ou médecins généralistes travaillant en CETD. 69 % d'entre eux sont détenteurs d'un diplôme spécifique de prise en charge des douleurs chroniques.

La moitié des patients souffraient de SEP (49.7 %) ou d'autres maladies entraînant des douleurs neuropathiques centrales (36.6 %) et un seul était atteint de cancer. La majorité des patients (59 %) ont ressenti une amélioration de leurs douleurs comprise entre 30 et 50 %. Près d'un quart des patients (22 %) ont rapporté une amélioration de leurs douleurs supérieure à 50 %. Seulement 36 patients (19 %) avaient moins de 30 % de diminution de leurs douleurs. Donc près de 80 % ont ressenti une amélioration d'au moins 30 % de leurs sensations douloureuses.

D'après nos résultats, la durée moyenne du traitement par dronabinol varie de 1 mois à 6 ans avec une posologie de 2,5 mg jusque 30 mg par jour. La prescription démarrait à 2,5 mg une fois par jour à 2,5 mg 3 fois par jour.

En Amérique du Nord, tout médecin diplômé peut prescrire des cannabinoïdes en remplissant un simple formulaire en ligne<sup>38</sup>. Les autorités de santé canadiennes ont rédigé une documentation très complète à destination des professionnels de santé sur les formalités de prescription, la documentations scientifiques et les informations à donner au patient sur le traitement par cannabinoïdes<sup>19</sup>. En France, aucune documentation officielle de l'HAS n'est disponible et les professionnels doivent faire leurs propres recherches afin de trouver des informations spécifiques.

La France est l'un des pays au monde avec la plus forte consommation illégale de cannabis<sup>6</sup> malgré une des plus fortes répressions judiciaires pour sa détention.

Il existe 3 médicaments à base de cannabinoïdes (extraits naturels ou de synthèse) qui sont vendus dans différents pays. Nabilone et dronabinol sont 2 formes orales qui existent respectivement depuis 1982 et 1985. Depuis 2010, un spray nasal, le nabiximol est également commercialisé. Ces médicaments sont prescriptibles pour différentes indications, cependant, uniquement le dronabinol est disponible en France sous ATU et uniquement pour des douleurs chroniques réfractaires.

Lorsque l'on fait une demande d'ATU, on reçoit une documentation contenant 3 références de publications scientifiques. L'ANSM se réfère à 2 essais cliniques et les dernières recommandations internationales basées sur la classification GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) sur les douleurs neuropathiques.

Le premier essai clinique datait de 2004 et avait obtenu des résultats significatifs. 24 patients furent traités avec 10 mg de dronabinol pendant 3 semaines pour réduire leurs douleurs centrales dans le cadre d'une SEP<sup>58</sup>. La différence entre le traitement par placebo et le dronabinol était une réduction d'environ 21 % des douleurs sous THC.

L'autre essai clinique a été réalisé en 2009 par le laboratoire BIONORICA<sup>12</sup>. Il a rassemblé 124 patients souffrant de douleurs neuropathiques centrales et de fibromyalgie traités par 7,5 mg de dronabinol durant 7 mois.

Aucun résultat significatif n'a été obtenu, 25 % des patients présentèrent des effets secondaires.



Notre enquête a montré que plus de la moitié des patients avaient une amélioration de leurs douleurs comprises entre 30 et 50 % sous dronabinol.

L'ANSM ne se réfère pas aux autres essais cliniques utilisant du dronabinol dans différentes applications tel que la stimulation de l'appétit ou contre les nausées/vomissements sous chimiothérapie. Plusieurs études pharmacologiques ont montré que les premiers effets psychotropes du THC apparaissaient entre 30 et 90 h après la prise avec un taux plasmatique lent (type plateau) commençant 2-3 h après pour une durée maximale de 12 h<sup>7</sup>.

De nombreux patients à travers les différentes publications rapportent utiliser le cannabis sous forme inhalée plutôt que sous forme orale pour sa rapidité d'action. Les formes orales de cannabinoïdes sont majoritairement utilisées par les patients souffrant de MICI avec peu d'effets secondaires<sup>38</sup>. En France, aucun patient souffrant de MICI n'est traité par dronabinol pour ses douleurs.

10 essais cliniques incluant 973 patients souffrant de cachexie avec une perte de poids atteints de cancer ou VIH testèrent des traitements par cannabinoïdes: dronabinol, nabinole et des cigarettes de cannabis contenant différentes concentrations de THC. Les résultats furent significatifs avec un effet bénéfique réel pour les patients prenant 10 mg de THC sous forme orale pour stimuler l'appétit, les effets secondaires apparaissant à partir de 30 mg de THC<sup>8</sup>. Un seul patient était atteint de cancer dans notre enquête et son traitement était officiellement pour ses douleurs mais il avait également des effets bénéfiques contre les nausées et l'anorexie. Il serait intéressant de faire une information officielle à l'intention des oncologues français qui n'ont pas connaissance de la possibilité d'utiliser cette thérapeutique contre les nausées/vomissements ou pour stimuler l'appétit. Les prescripteurs de notre enquête voulaient continuer de prescrire et avoir une extension d'autorisation d'utilisation du dronabinol ou d'autres cannabinoïdes pour d'autres applications tels que les effets secondaires des chimiothérapies.

Entre 2004 et 2013 aux USA, 23 états ont légalisé l'utilisation médicale du cannabis. Sur la période de 1999 à 2010, dans ces mêmes états, la mortalité par overdoses involontaires d'opioïdes a diminué en moyenne de 24.8 %<sup>42</sup>. Depuis plusieurs années, les overdoses par opioïdes sont un énorme problème de santé publique en Amérique du Nord et ce phénomène augmente également en France. Les cannabinoïdes pourraient être une alternative aux opioïdes forts dans certains cas.

Cette enquête est un premier état des lieux de la prescription de dronabinol en France. Les thérapeutiques à base de cannabis nécessiteraient des études cliniques en France pour différentes indications afin d'être utilisées par les patients et les médecins dans de bonnes conditions. Une information spécifique des patients et une formation des professionnels de santé seront nécessaire afin d'éviter des prescriptions déraisonnées.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Institute of Medicine (US); Joy JE WSJ, Benson JA Jr. *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base*. Washington (DC): National Academies Press (US): Copyright 1999 by the National Academy of Sciences. All rights reserved., 1999, p.288.
2. The leading source for pros & cons of controversial issues <http://medicalmarijuana.procon.org/> (visitée en juillet 2017).
3. O'SHAUGHNESSY WB. INDIAN HEMP, OR GUNJAH. *Provincial medical journal and retrospect of the medical sciences*. february 4, 1843; No 123.
4. Cosnett JE. Dr. William Brooke O'Shaughnessy. *the old Limerick Journal*. 1992; Winter edition 1992.
5. Editors PCP, Clifford Shultz II LUC, Raymond Benton LUC, Olga Kravets BU, Colloquium CotD and Mark Peterson UoW. Proceedings of the 40th Annual Macromarketing Conference. Chicago, Illinois June 25 – 28, 2015, p. 86 to 125.
6. Addiction EMCfDaD. Cannabis legislation in Europe. In: EMCDDA, (ed.). Publications Office of the European Union, Luxembourg.: European Union, 2017.
7. Fedotov Y, Director E and Crime UNOoDa. MARKET ANALYSIS OF PLANT-BASED DRUGS  
Opiates, cocaine, cannabis. In: Reports WD, (ed.). UNODC: United Nation Office on Drugs and Crime, May 2017.
8. Grotenhermen F. Medicinal uses of Marijuana and cannabinoids. *Critical reviews in plant sciences*. 2017.
9. Therapeutic Goods Act 1989. In: Prepared by the Office of Parliamentary Counsel C, (ed.). No 21, 1990  
*Compilation No 68*. Act No. 47, 2017 ed. 13 July 2017.
10. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Annals of internal medicine*. 2003; 139: 258-66.
11. U.S. Department of Health and Human Services ( Us Food and Drug Administration) <https://http://www.fda.gov/> (consultée en juillet 2017).
12. Weber J, Schley M, Casutt M, et al. Tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) Treatment in Chronic Central Neuropathic Pain and Fibromyalgia Patients: Results of a Multicenter Survey. *Anesthesiology research and practice*. 2009; 2009.
13. Obradovic I. Législations relatives à l'usage et à la détention de cannabis : définitions et état des lieux en Europe. Observatoire Français des drogues et des toxicomanies (OFDT), 2016.

14. <https://http://www.cannabisbureau.nl/english/medicinal-cannabis> (visitée en juillet 2017).
15. Klumpers LE, Beumer TL, van Hasselt JG, et al. Novel Delta(9) - tetrahydrocannabinol formulation Namisol(R) has beneficial pharmacokinetics and promising pharmacodynamic effects. *British journal of clinical pharmacology*. 2012; 74: 42-53.
16. Laboratoire pharmaceutique, <https://http://www.gwpharm.com> (visitée en juillet 2017).
17. Baron EP. Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It's Been. *Headache*. 2015; 55: 885-916.
18. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *British journal of pharmacology*. 2006; 147 Suppl 1: S163-71.
19. Ph.D. HA. Renseignements destinés aux professionnels de la santé  
Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes. Santé Canada  
Date de la version la plus récente : février 2013, février 2013.
20. La Porta C, Bura SA, Negrete R and Maldonado R. Involvement of the endocannabinoid system in osteoarthritis pain. *The European journal of neuroscience*. 2014; 39: 485-500.
21. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM and Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*. 2013; 33: 195-209.
22. Zuurman L, Ippel AE, Moin E and van Gerven JM. Biomarkers for the effects of cannabis and THC in healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*. 2009; 67: 5-21.
23. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2015; 313: 2456-73.
24. Yang KH, Isaev D, Morales M, Petroianu G, Galadari S and Oz M. The effect of Delta9-tetrahydrocannabinol on 5-HT<sub>3</sub> receptors depends on the current density. *Neuroscience*. 2010; 171: 40-9.
25. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes <https://lecrat.fr/medicament.php> (consulté en juillet 2017).
26. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/ordonnance.html> (consulté en juillet 2017).
27. <https://http://www.vidal.fr/> (visitée en juillet 2017).
28. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Current medical research and opinion*. 2007; 23: 533-43.

29. Duran M, Perez E, Abanades S, et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *British journal of clinical pharmacology*. 2010; 70: 656-63.
30. Société française d'étude et de traitement de la douleur <http://www.sfetd-douleur.org> (consulté en juillet 2017).
31. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015; 14: 162-73.
32. <https://clinicaltrials.gov/> (visitée en juillet 2017).
33. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N, et al. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2015; 16: 1221-32.
34. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP and team Cs. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2015; 16: 1233-42.
35. Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, Racine MT, Smith RT and Lukas SE. Splendor in the Grass? A Pilot Study Assessing the Impact of Medical Marijuana on Executive Function. *Frontiers in pharmacology*. 2016; 7: 355.
36. Reiman AE. Self-efficacy, social support and service integration at medical cannabis facilities in the San Francisco Bay area of California. *Health & social care in the community*. 2008; 16: 31-41.
37. Bonn-Miller MO, Babson KA and Vandrey R. Using cannabis to help you sleep: heightened frequency of medical cannabis use among those with PTSD. *Drug and alcohol dependence*. 2014; 136: 162-5.
38. Wilsey B, Atkinson JH, Marcotte TD and Grant I. The Medicinal Cannabis Treatment Agreement: Providing Information to Chronic Pain Patients Through a Written Document. *The Clinical journal of pain*. 2015; 31: 1087-96.
39. Hakkarainen P, Frank VA, Barratt MJ, et al. Growing medicine: small-scale cannabis cultivation for medical purposes in six different countries. *The International journal on drug policy*. 2015; 26: 250-6.
40. Ablin JN, Elkayam O and Fitzcharles MA. Attitudes of Israeli Rheumatologists to the Use of Medical Cannabis as Therapy for Rheumatic Disorders. *Rambam Maimonides medical journal*. 2016; 7.
41. Martins SS, Mauro CM, Santaella-Tenorio J, et al. State-level medical marijuana laws, marijuana use and perceived availability of marijuana among the general U.S. population. *Drug and alcohol dependence*. 2016; 169: 26-32.
42. Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO and Barry CL. Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA internal medicine*. 2014; 174: 1668-73.

43. Thomas C and Freisthler B. Examining the locations of medical marijuana dispensaries in Los Angeles. *Drug and alcohol review*. 2016; 35: 334-7.
44. Zaller N, Topletz A, Frater S, Yates G and Lally M. Profiles of medicinal cannabis patients attending compassion centers in rhode island. *Journal of psychoactive drugs*. 2015; 47: 18-23.
45. Pesce A, West C, Rosenthal M, et al. Marijuana correlates with use of other illicit drugs in a pain patient population. *Pain physician*. 2010; 13: 283-7.
46. Davis JM, Mendelson B, Berkes JJ, Suleta K, Corsi KF and Booth RE. Public Health Effects of Medical Marijuana Legalization in Colorado. *American journal of preventive medicine*. 2016; 50: 373-9.
47. Fuster D, Cheng DM, Allensworth-Davies D, Palfai TP, Samet JH and Saitz R. No detectable association between frequency of marijuana use and health or healthcare utilization among primary care patients who screen positive for drug use. *Journal of general internal medicine*. 2014; 29: 133-9.
48. Volkow ND, Baler RD, Compton WM and Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *The New England journal of medicine*. 2014; 370: 2219-27.
49. Roy-Byrne P, Maynard C, Bumgardner K, et al. Are medical marijuana users different from recreational users? The view from primary care. *The American journal on addictions*. 2015; 24: 599-606.
50. Bradford AC and Bradford WD. Medical Marijuana Laws Reduce Prescription Medication Use In Medicare Part D. *Health affairs*. 2016; 35: 1230-6.
51. Ogborne AC, Smart RG and Adlaf EM. Self-reported medical use of marijuana: a survey of the general population. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2000; 162: 1685-6.
52. Juurlink DN. Medicinal cannabis: time to lighten up? *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2014; 186: 897-8.
53. St-Amant H, Ware MA, Julien N and Lacasse A. Prevalence and determinants of cannabinoid prescription for the management of chronic noncancer pain: a postal survey of physicians in the Abitibi-Temiscamingue region of Quebec. *CMAJ open*. 2015; 3: E251-7.
54. Lucas P and Walsh Z. Medical cannabis access, use, and substitution for prescription opioids and other substances: A survey of authorized medical cannabis patients. *The International journal on drug policy*. 2017; 42: 30-5.
55. Pedersen W and Sandberg S. The medicalisation of revolt: a sociological analysis of medical cannabis users. *Sociology of health & illness*. 2013; 35: 17-32.
56. Gorter RW, Butorac M, Cobian EP and van der Sluis W. Medical use of cannabis in the Netherlands. *Neurology*. 2005; 64: 917-9.

57. Hazekamp A and Heerdink ER. The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands. *European journal of clinical pharmacology*. 2013; 69: 1575-80.
58. Svendsen KB, Jensen TS and Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *Bmj*. 2004; 329: 253.

## ANNEXES


### Annexe 1 : Registre des substances contrôlées par la FDA

	Schedule I	Schedule II	Schedule III	Schedule IV	Schedule V
<b>Registration</b>	Required	Required	Required	Required	Required
<b>Recordkeeping</b>	Separate	Separate	Readily retrievable	Readily retrievable	Readily retrievable
<b>Distribution Restrictions</b>	Order forms	Order forms	Records required	Records required	Records required
<b>Dispensing Limits</b>	Research use only	Rx: written; no refills	Rx: written or oral; refills Note 1	Rx: written or oral; refills Note 1	OTC (Rx drugs limited to M.D.'s order)
<b>Manufacturing Security</b>	Vault/safe	Vault/safe	Secure storage area	Secure storage area	Secure storage area
<b>Manufacturing Quotas</b>	Yes	Yes	NO but some drugs limited by Schedule II	NO but some drugs limited by Schedule II	NO but some drugs limited by Schedule II
<b>Import/Export Narcotic</b>	Permit	Permit	Permit	Permit	Permit to import; declaration to export
<b>Import/Export Non-Narcotic</b>	Permit	Permit	Note 2	Declaration	Declaration
<b>Reports to DEA by Manufacturer/Distributor Narcotic</b>	Yes	Yes	Yes	Manufacturer only	Manufacturer only
<b>Reports to DEA by Manufacturer/Distributor Non-Narcotic</b>	Yes	Yes	Note 3	Note 3	No

*Note 1 - With medical authorization, refills up to 5 in 6 months*  
*Note 2 - Permit for some drugs, declaration for others*  
*Note 3 - Manufacturer reports required for specific drugs*



## Annexe 2 : exemple d'autorisation de prescription australien du cannabis médical

 <p>Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration</p>	<b>TGA use only</b>
--	---------------------

This form, when completed, will be classified as 'For official use only'.  
For guidance on how your information will be treated by the TGA see: Treatment of information provided to the TGA at <https://www.tga.gov.au/treatment-information-provided-tga>.

# Authorised prescriber scheme

## Application form



### Privacy information

For general privacy information, including a link to the Department of Health's Privacy Policy (which contains information on how to contact the Department, access and correct your personal information or make a privacy complaint), please go to <https://www.tga.gov.au/privacy>.

The TGA is collecting your personal information in this form in order to:

- Assess the application; and
- Contact you, as the medical practitioner applying to supply the unapproved goods, to discuss the application where necessary.

Your personal information may be disclosed to State and Territory authorities with responsibility for therapeutic goods or medical practitioner registration.

### Details of unapproved product: (please do not provide patient information)

Name of unapproved product:	
Route of administration:	
Indication / reason for prescribing:	
Supplier's name and address:	
Name of approving/endorsing ethics committee/specialist college:	

### Please tick:

(Please note that applications cannot be processed without applicable approval/endorsement)

- I have attached the most recent letter from the approving ethics committee or endorsing specialist college.
- I have attached a declaration from the ethics committee or specialist college that all necessary documentation has been reviewed and is appropriate.

PO Box 100 Woden ACT 2606 ABN 40 939 406 804

Phone: 1800 020 653 Fax: 02 6203 1605 Email: [info@tga.gov.au](mailto:info@tga.gov.au) <https://www.tga.gov.au>

Reference 2954 (0410)

**TGA** Health Safety  
Regulation

I understand that:

- the product is not approved for marketing in Australia and that the Therapeutic Goods Administration (TGA) is unable to vouch for the quality, safety or efficacy of this unapproved product, and that its use is regarded as experimental;
- the giving of an authority under subsection 19(5) or sections 32CM or 41HC does not render the Commonwealth, the Secretary or a delegate of the Secretary liable to a person in respect of loss, damage, or injury of any kind suffered by the person as a result of, or arising out of the use of, therapeutic goods by that person or another person;
- that in order to be given such an authority, I must be either:
  - a medical practitioner engaged in clinical practice in a hospital and have approval from the ethics committee of the hospital to supply and or use the unapproved product, or
  - for medicines or biologicals, a medical practitioner treating patients outside a hospital setting and without access to an ethics committee that could approve the supply who has obtained endorsement from a specialist college that has an established expertise relevant to the use of the unapproved product.
  - for medical devices, a medical practitioner treating patients outside a hospital setting and without access to an ethics committee that has

I agree to:

- the collection of my personal information for the purposes set out above.
- obtain from each patient (or guardian) informed consent in relation to the proposed use of the unapproved product, and in this context, inform the patient that the product is not approved in Australia; OR inform the requesting doctor that the in vitro diagnostic medical device used to perform the test is not approved in Australia;
- the product only being prescribed for patients in my immediate care;
- the product only to being used in accordance with the treatment directions (being the protocol or product information or instructions for use provided with the application);
- continuing to have an appropriate approval or endorsement in order to supply and or use the product;
- report any suspected adverse events to the TGA, the sponsor and either the approving Ethics Committee or endorsing specialist college (if this is condition of authorisation); and
- comply with all relevant State/Territory legislation.

Name of prescribing doctor:

Postal address:

Fax number:

Phone number:

Email address:

Signature:

Date:

---

## **RESUME DE LA THESE**

En France, en 2017, le dronabinol est le seul traitement médical contenant un cannabinoïde prescriptible par quelques spécialistes depuis 2004 en ATUn.

Depuis le début de cette ATU, uniquement 377 patients reçurent ce traitement. D'après nos données environ 90 de ces patients sont toujours traités par dronabinol en 2017. Dans cette enquête, 49.7 % des patients étaient atteints de SEP ; 59 % des patients ont rapporté une diminution de leurs douleurs de 30 à 50 % avec ce traitement.

D'après notre enquête, le manque d'efficacité était la principale raison d'arrêt de ce traitement et non les effets secondaires.

---

## **SUMMARY**

In France, dronabinol is in 2017 the only medication with cannabinoid, which can be prescribed by few specialist physicians since 2004 with a special authorization.

From the beginning only 377 patients tried this medication and according to our data there were about 90 patients still treated with it in 2017.

In this survey, 49.7 % patients were suffering from MS, and 59 % patients had between 30 and 50 % of pain release.

According to our data, the main reason of stopping this treatment was the lack of efficiency and not side effects.

---

**TITRE EN ANGLAIS : MEDICAL USE OF DRONABINOL IN FRANCE BETWEEN 2004 AND 2017**

---

**THESE : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2017**

---

**MOTS CLES : dronabinol – France – pain refractory**

---

**INTITULE ET ADRESSE**

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**Faculté de médecine de Nancy**

9, avenue de la forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---