



HAL
open science

Connaissances et croyances, évaluation des facteurs favorisants et freins à une prescription future de cannabis thérapeutique en médecine générale en Moselle, en 2020

Caroline Wlodarczak

► **To cite this version:**

Caroline Wlodarczak. Connaissances et croyances, évaluation des facteurs favorisants et freins à une prescription future de cannabis thérapeutique en médecine générale en Moselle, en 2020. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03806029

HAL Id: hal-03806029

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03806029>

Submitted on 7 Oct 2022

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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par Caroline WLODARCZAK

le 16 novembre 2020

Connaissances et croyances, évaluation des
facteurs favorisant et freins à une prescription
future de cannabis thérapeutique en médecine
générale en Moselle, en 2020.

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Paolo DI PATRIZIO

Président du Jury

Monsieur le Docteur Jean-François AUBERTIN

Directeur et Juge

Monsieur le Professeur François PAILLE

Juge

Madame la Professeure Louise TYVAERT

Juge

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

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

**Vice-doyenne
Pr Laure JOLY**

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Pr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESim : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Étudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

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 - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE - Alain LE FAOU - Thierry MAY Patrick NETTER - Luc PICARD - François PLENAT - Paul VERT -Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (Nutrition)

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

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (Immunologie)

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

4^e sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

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

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

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

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : (*Médecine d'urgence*)

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

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

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

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

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWÈGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} 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

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

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

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (Médecine générale)

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN (stagiaire)

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD (stagiaire)

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

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

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER

4° sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : (Pédiatrie)

Docteure Cécile POCHON (stagiaire)

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE (stagiaire)

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (Médecine générale)

Docteur Cédric BERBE

=====

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)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

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)

REMERCIEMENTS :

À mon Maître et Président de Jury

Monsieur le Professeur Paolo DI PATRIZIO

Professeur des Universités de Médecine Générale

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Je vous remercie de votre confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail. Veuillez recevoir par la présente l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À mon Maître, Directeur et Juge

Monsieur le Docteur Jean-François AUBERTIN

Docteur en Médecine Générale et Addictologie

Je vous remercie pour votre disponibilité, pour l'intérêt que vous portez à ce sujet de thèse, votre implication et votre soutien sans faille tant sur le plan professionnel que personnel. J'admire votre combativité à toute épreuve et votre bienveillance envers vos patients, votre entourage et vos étudiants. J'ai beaucoup appris à vos côtés notamment sur le handicap en vous accompagnant à la MAS de Volkrange pendant mon stage de SASPAS.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail et j'espère avoir satisfait vos attentes. Veuillez trouver par la présente le témoignage de ma sincère reconnaissance.

À mon Maître et Juge

Monsieur le Professeur François PAILLE

**Professeur en addictologie au Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie
Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy**

Je vous remercie pour votre présence et votre participation à ce jury. Je vous prie d'accepter ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

À mon Maître et Juge

Madame la Professeure Louise TYVAERT

Professeure en neurologie au CHU de Nancy

Je vous remercie pour votre présence et votre participation à ce jury. Je vous prie d'accepter ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

À mes parents, ma Mam's, mon Papounet, qui m'ont soutenue tout au long de mes études, de cette horrible P1 à l'internat. Je vous remercie du fond du cœur pour votre soutien et vos concessions qui m'ont permis d'arriver à bout de ce parcours parfois si difficile. Jamais je n'y serai arrivée sans vous. Merci pour vos trajets en voiture, vos bons petits plats préparés, mon studio à Brabois et surtout votre encouragement et soutien au quotidien. Je vous aime tellement, du fond du cœur. Les mots ne seront jamais assez forts pour exprimer toute ma gratitude.

À mon frère Julian, pour nos disputes et nos fous rires. Pour le partage de nos galères à nos soirées festives et arrosées. Ça y est, je vois enfin le bout, « eh ben c'est bien » ! Maintenant à toi de jouer !!! Je t'aime.

À mes grands-parents, à mes deux grands-pères que je n'ai malheureusement pas eu la chance de connaître. À ma Omi qui habite si loin mais à qui je pense souvent, à sa gourmandise et à sa grande passion pour le « mensch ärgere dich nicht ». À ma Mémé qui me manque tellement, avec qui j'ai passé de nombreuses heures au téléphone quand je me sentais seule à Nancy, je sais à quel point tu aurais été fière aujourd'hui.

À mon Tot's, toi qui partages mon quotidien. À nos moments en famille avec nos deux bébés Lilas et Ringo. Quel bonheur de retrouver notre cocon en rentrant du cabinet chaque jour ! Tu me fais prendre confiance en moi. Nos moments sont si précieux. Quelle joie de poursuivre cette aventure avec toi. Je t'aime mon Totsi.

À ma Célinechen, mon binôme. Merci de toujours être à mes côtés, de m'épauler, me conseiller. On en a fait du chemin depuis cette P1. À nos voyages et nos soirées, à nos rires et pleurs. Quelle chance de t'avoir rencontrée, tu es un véritable pilier dans ma vie. Merci pour tous ces moments qu'on a partagés et merci pour ceux que l'on partagera encore.

À Dénia, Maryline. Notre amitié si forte avec Célinechen. Mon bureau des plaintes préféré ! Qui d'autre peut se vanter d'avoir des amies aussi géniales ! Plus de 10 ans déjà où rares sont les jours où on ne partage pas notre quotidien. Je vous aime les filles !

À Lolo, Flo, Cécile, Nathalie et Marco-piqueur. Ma deuxième famille. Mille mercis pour votre soutien et ces moments en famille. J'ai tellement de chance de vous avoir à mes côtés !

À Marion, ma boxeuse adorée, notre « fille chérie ». Parce que même si « mes chers parents je pars, je vous aime mais je pars... » tu n'es jamais bien loin. Merci de toujours trouver les mots pour me rassurer. Merci pour ton soutien.

À Julie, ma toute première co-interne. À cette amitié à laquelle on ne s'attendait pas. À nos gardes, notre internat à se soutenir l'une l'autre, nos dettes de sommeil à rester en lendemain de garde pour alléger le travail de celle qui restait seule. À ce super petit déjeuner d'anniversaire de lendemain de garde que tu m'avais fait. À tous ces moments passés ensemble.

À mes copines de médecine, Lisa, Lucille, Mélissa, Clémence, Orianne, Pauline. Vous avez rendu ces années d'études agréables. On a parfois pris des destinations

différentes mais on retrouve toujours le chemin pour croiser nos routes. Lisa encore un grand merci pour tes lumières en matière de statistiques !

À mes copines infirmières, Juju mon bandit, Charlène, Anaïs, Claire et Margot. Vous m'apportez toutes tellement, merci de m'avoir accompagnée pendant l'internat et après.

À tous mes anciens co-internes et infirmières avec qui j'ai passé des moments inoubliables.

À mes anciens maitres de stages qui m'ont formée. Particulièrement les Docteurs Aubertin, Back, Attari, Tabouring et Godfrin. Merci de m'avoir transmis votre savoir et votre intérêt pour la médecine générale. Dr Aubertin, je suis très heureuse d'avoir partagé ce projet de thèse avec vous. Merci d'avoir cru en moi, merci pour votre implication, vos conseils, votre soutien et votre bonne humeur.

À mes collègues de travail dans les différents cabinets où je remplace actuellement. Vous qui rendez ce début de carrière aussi agréable.

À Vincent Di Beo et Patricia Carrieri, ainsi qu'à leur équipe pour avoir réalisé mes statistiques. Merci infiniment.

À Marie-Blanche qui m'a corrigé cette thèse, un grand merci. Tu as été d'une aide précieuse.

À tous les médecins qui ont pris le temps de répondre à mon questionnaire, merci.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« **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 matières

Liste des abréviations	19
Liste des figures	21
INTRODUCTION	23
1 LE CANNABIS THERAPEUTIQUE	24
1.1 Définition et histoire du cannabis thérapeutique	25
1.1.1 Définition	25
1.1.2 Histoire du cannabis thérapeutique (5) (6) (7) (8) (9)	28
1.2 Composition générale du cannabis sativa	32
1.3 Phytocannabinoïdes utilisés en médecine	33
1.3.1 Le delta-9- tétrahydrocannabinol (THC)	33
1.3.2 Le cannabidiol (CBD) (14)	36
1.3.3 Association cannabidiol (CBD) et 9-tétrahydrocannabinol (THC)	37
1.4 Récepteurs endocannabinoïdes et mécanisme d'action	39
1.4.1 Les endocannabinoïdes	40
1.4.2 Les récepteurs endocannabinoïdes (22) (23) (24)	40
1.4.3 Mécanisme d'action des cannabinoïdes sur l'organisme (20) (22)	41
1.5 Vertus thérapeutiques du cannabis sativa (27) (28)	43
1.5.1 Prise en charge des douleurs chroniques d'origine neuropathique (29)	43
1.5.2 Soins de support en oncologie (30) (31)	44
1.5.3 Epilepsies sévères réfractaires aux traitements anti-épileptiques du syndrome de Lennox Gastaut et du syndrome de Dravet	45
1.5.4 Sclérose en plaques	45
1.6 Médicaments cannabinoïdes disponibles en France et dans le monde (34)	48
1.6.1 Cesamet® (nabilone) (35)	48
1.6.2 Marinol® (Dronabinol) (35)	50
1.6.3 Sativex® (Nabiximols) (33) (35) (36)	53
1.6.4 Epidiolex® (cannabidiol) (32)	57
1.6.5 Fleurs de chanvre médicinales (35)	59
1.7 Expérimentation en France (39) (40) (41)	61
1.7.1 Quels sont les patients éligibles à l'expérimentation ?	61
1.7.2 Qui prescrira le cannabis thérapeutique ?	61
1.7.3 Sous quelle forme galénique ?	62
1.7.4 Qui fournira le cannabis thérapeutique ?	62
1.7.5 D'où proviendra le cannabis thérapeutique ?	62
1.7.6 Quel en sera son prix pour les patients ?	63
2 ARTICLE	64
2.1 INTRODUCTION	65
2.2 MATERIEL ET METHODE	67
2.2.1 Design de l'étude	67
2.2.2 Population étudiée	67
2.2.3 Description des données	67
2.3 RESULTATS	69
2.3.1 Effectif de l'échantillon	69
2.3.2 Caractéristiques démographiques de l'échantillon	69
2.3.3 Avis concernant la prescription de cannabis thérapeutique	69
2.3.4 État des connaissances	70
2.3.5 Désir de formation	70
2.3.6 Facteurs influençant la prescription de cannabis thérapeutique	71
2.3.7 Freins à la prescription	71

2.4	DISCUSSION :	71
2.5	CONCLUSION :	73
	<i>Bibliographie</i>	<i>75</i>
	<i>Annexes</i>	<i>80</i>

Liste des abréviations

Δ -8-THC : Delta-8-tetrahydrocannabinol

Δ -9-THC ou THC : Delta-9-tétrahydrocannabinol

2-AG : 2-arachidonoylglycérol

5HT3 : récepteurs 5-hydroxytryptamine

AEA : anandamide

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : adénosine monophosphate

ANSM : Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé

ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CB1 : récepteurs cannabinoïdes de type 1

CB2 : récepteurs cannabinoïdes de type 2

CBC : cannabichromène

CBD : cannabidiol

CBE :Cannabielsoin

CBG : cannabigerol

CBL : cannabicyclol

CBN : cannabinol

CBND : cannabiodiol

CBT : cannabitriol

CEDT : Centres d'Etudes et de Traitement de la Douleur

CHUM : Centre Hospitalier Universitaire de Montréal

GABA : acide gamma-aminobutyrique

ICGP : Irish College Of General Practitioner

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

MG : médecin généraliste

NR : Non Répondant

OMS : Organisation mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

PKA : protéine kinase A

SEP : sclérose en plaques

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

USA : United States of America

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Liste des figures

Figure 1 : Classification cannabaceae.

Figure 2 : Différentes espèces de cannabis et origines.

Figure 3 : Cannabis sativa.

Figure 4 : *Extraits du « Shen nung pen ts'ao king », la légende veut que ce soit la première encyclopédie chinoise et du Monde d'herbes médicinales.*

Figure 5 : L'histoire du Dr O'Shaughnessy et du cannabis thérapeutique.

Figure 6 : Les médicaments du XIX^{ème} siècle à base de Cannabis sativa.

Figure 7 : Les principaux phyto-cannabinoïdes.

Figure 8 : Formule chimique du delta-9-THC.

Figure 9 : Effets néfastes du cannabis sur le cerveau

Figure 10 : Effets néfastes du cannabis sur la santé

Figure 11 : Formule chimique du cannabidiol.

Figure 12 : Vertus thérapeutiques du cannabidiol.

Figure 13 : Effets thérapeutiques du cannabis.

Figure 14 : Relation ratio CBD/THC et psycho-activité.

Figure 15 : Structure moléculaire de l'anandamide et du 2-arachidonoylglycérol.

Figure 16 : Localisation des récepteurs CB1 et CB2 dans l'organisme.

Figure 17 : Le système endocannabinoïde.

Figure 18 : Taux moyen d'atténuation de la douleur suite à l'administration de THC, de codéine et de placebo chez les patients souffrant de douleurs liées à un cancer.

Figure 19 : Cesamet®.

Figure 20 : Fiche de renseignements sur les traitements par cannabinoïdes destinée aux patients au Canada, version française, élaborée par le CHUM.

Figure 21 : Marinol®.

Figure 22 : Sativex®.

Figure 23 : Titration Sativex® selon tableau HAS.

Figure 24 : Fréquence des effets indésirables ayant un lien probable avec Sativex®, déterminée à partir d'essais contrôlés contre placebo chez des patients atteints de SEP, selon les classes de systèmes d'organes (sachant que certains de ces effets indésirables peuvent relever de la maladie sous-jacente).

Figure 25 : Epidiolex®.

Figure 26 : Fleurs de chanvre médicinales.

INTRODUCTION

En Europe, la législation du cannabis thérapeutique est très divergente entre les 27 pays. En effet, dans l'Union Européenne, 21 pays sur 27 l'autorisent, à différents niveaux.

Parmi les pays européens ayant légalisé le cannabis thérapeutique, on retrouve les Pays-Bas qui ont été les pionniers dans ce domaine en 2003, mais également l'Allemagne depuis 2016 et le Luxembourg depuis 2018, deux pays limitrophes du département de la Moselle et dont la prescription du cannabis thérapeutique est ouverte aux médecins généralistes.

En effet, sur les 250 médecins luxembourgeois ayant reçu une formation leur permettant d'accéder à la prescription de cannabis thérapeutique, deux tiers d'entre eux sont des médecins généralistes. (1)

Quant à Allemagne, 20% des prescriptions de cannabis thérapeutique sont réalisées par les médecins généralistes. (2)

En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), s'est montrée favorable au cannabis médical en juillet 2019 et l'expérimentation de son usage, validée par l'Assemblée nationale le 25 octobre 2019, devrait inclure 3000 patients et débiter en janvier 2021 pour une durée de 2 ans.

L'objet de cette thèse consiste dans un premier temps, à définir le cannabis thérapeutique et ses mécanismes d'action, les différents médicaments à base de cannabis disponibles sur le marché mondial et français, leurs conditions de prescription et de délivrance en évoquant l'expérimentation de l'usage médical du cannabis en France prévu en 2021 à savoir :

Comment cette expérimentation sera-t-elle menée ? Qui prescrira le cannabis thérapeutique ? Qui le fournira ? Qui y sera éligible et dans quelles conditions sera-t-il distribué aux patients recrutés ?

Et dans un second temps, par le biais d'un questionnaire anonyme adressé aux médecins généralistes exerçant dans le département de la Moselle, de recueillir leurs connaissances et croyances sur le sujet, ainsi que leurs freins et motivations à la prescription future du cannabis thérapeutique.

1 LE CANNABIS THERAPEUTIQUE

1.1 Définition et histoire du cannabis thérapeutique

1.1.1 Définition

Le cannabis est une plante dont l'origine remonte à 5000 ans en Asie.

Elle fait partie de la famille des cannabaceae. Il en existe 3 variétés : ruderalis, sativa et indica. (3)

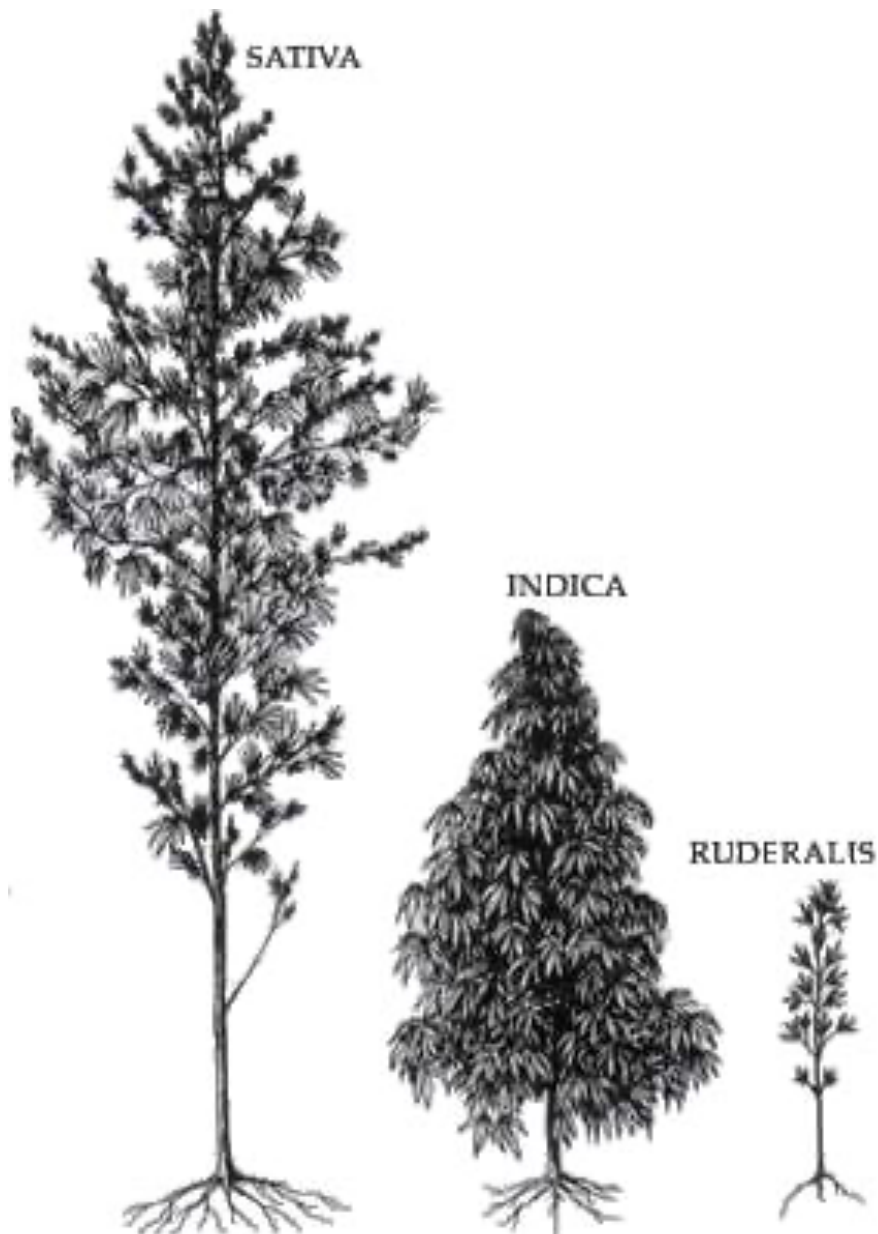


Figure 1 : Classification cannabaceae. (3)



Figure 2 : Différentes espèces de cannabis et origines. (4)

Le cannabis thérapeutique (ou cannabis médical, marijuana thérapeutique ou médicale) désigne le Cannabis sativa (chanvre) ainsi que l'ensemble des phyto-cannabinoïdes qui le composent et dont l'usage est exclusivement médical ; en est exclu le cannabis récréatif à usage festif.



Figure 3 : Cannabis sativa. (3)

1.1.2 Histoire du cannabis thérapeutique (5) (6) (7) (8) (9)

L'utilisation du Cannabis sativa à des fins thérapeutiques remonte aux alentours de 2737 avant J-C en Asie et s'est étendue secondairement en Afrique, en Amérique et en Europe entre le V et XVIIIème siècle.

En effet, sa plus ancienne trace d'utilisation se trouve dans un traité de pharmacologie de la médecine traditionnelle chinoise, le « Shen Nung Pen Ts'ao ». Dans ce dernier, on relate son utilisation à des fins antalgiques contre les rhumatismes, l'accès goutteux, les spasmes abdominaux, les métrorragies douloureuses, mais également à visée anesthésiante pré et per-opératoire, anti-émétique, anti-diabétique, neurologique (pour soigner les « absences mentales »), et à visée anti-infectieuse pour traiter le paludisme et le bérubéri (maladie causée par un déficit en vitamine B₁ que l'on peut observer en cas de malnutrition et qui provoque une insuffisance cardiaque et des troubles neurologiques).

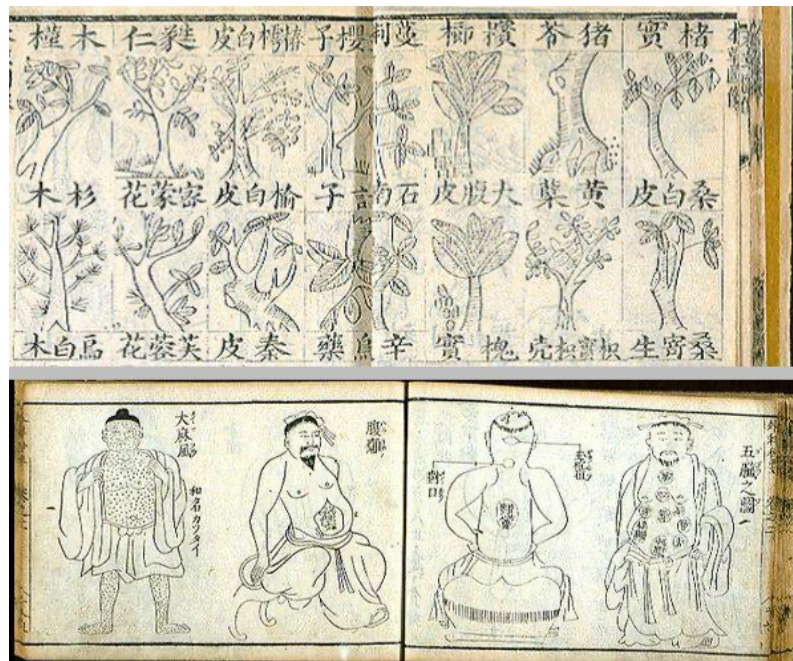


Figure 4 : Extraits du « Shen nung Pen ts'ao king ». La légende veut que ce soit la première encyclopédie chinoise et du Monde d'herbes médicinales. (7)

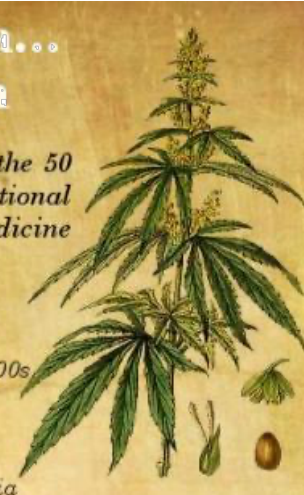

En Europe, les premières indications sur l'usage du cannabis thérapeutique remontent au Moyen-Âge mais son usage reste limité. C'est au siècle des colonisations que le chanvre est réellement réintroduit et réutilisé en Europe pour ses propriétés thérapeutiques.

En effet, c'est le Dr O'Shaughnessy, un médecin Irlandais qui découvre de nombreuses cultures de cannabis lors de son voyage en Inde un peu avant 1840 et qui décide d'étudier ses propriétés médicinales puis de l'importer en Europe. Le cannabis sativa prend alors sa dénomination de « chanvre indien » en référence à son voyage.

Il réalise sa première étude sur le cannabis et ses effets thérapeutiques sur l'Homme en 1839 à Calcutta ; cette dernière a été publiée en 1843 dans le Provincial Medical Journal.

Medical Marijuana... Before Prohibition

*Cannabis was listed as one of the 50
fundamental herbs of traditional
Chinese medicine*

*The plant was first
introduced to Western
medicine in the mid 1800s
by Dr. William
O'Shaughnessy after
observing its use in India*

*By the 20th century,
over 100 papers
about cannabis were
published in Western
medical journals and
cannabis
preparations were
available at most
local pharmacies.*




Figure 5 : L'histoire du Dr O'Shaughnessy et du cannabis thérapeutique. (8)

Le cannabis thérapeutique a été commercialisé pour la première fois en Europe, plus précisément, au Royaume-Uni en 1841 par un pharmacien Londonien, Monsieur Squire à qui le Dr O'Shaughnessy avait fait don d'extraits cannabiques à visée thérapeutique. Son utilisation s'en est par la suite développée et banalisée et son exportation vers la France débute en 1866.



Figure 6 : Les médicaments du XIX^{ème} siècle à base de Cannabis sativa. (9)

On utilise alors le cannabis sativa à visée antalgique, anti-spastique, anti-épileptique, anti-tussive, orexigène, anti-asthmatique, anti-migraineuse, et sédative. Pourtant, ses propriétés médicinales ont rapidement été délaissées au profit d'autres médicaments synthétiques tels que l'aspirine, l'hydrate de chloral, le bromural, les barbituriques et les dérivés opiacés. En effet son usage récréatif, ses abus, sa variabilité chimique selon les extraits de la plante et sa variabilité inter-individuelle (rendant ses effets incertains et imprévisibles), ainsi que son délai d'action lent par voie orale et son insolubilité contrairement aux morphiniques ont eu raison de sa mise à l'écart sur le plan thérapeutique.

Parallèlement, de par ses propriétés psychotropes le cannabis sativa a été interdit aux USA en 1931 et en France en 1953.

En 1961, la Convention de l'Organisation des Nations Unies (ONU) signée par 185 pays, classe le cannabis sativa comme stupéfiant illégal.

Le Pr Raphaël Mechoulam, un médecin israélien, poursuit néanmoins ses recherches, découvre et isole en 1964, le tétrahydrocannabinol (THC). Il y met en évidence ses propriétés antalgiques et anti-spastique dans la sclérose en plaques, mais également son action anti-émétique et orexigène dans le cadre de traitement par chimiothérapie. En 1992, il découvre également d'autres composants du cannabis sativa : le cannabidiol (CBD), cannabinoïle (CBN), cannabigérol (CBG) en leur attribuant également des propriétés thérapeutiques.

Les années 1980-1990 marqueront le début du développement des médicaments à base de cannabis par les industries pharmaceutiques.

En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) autorise depuis 1999, la délivrance d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative ou de cohorte pour tous les produits de santé non autorisés sur le marché français.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), quant à elle, accorde l'ATU nominative pour le Marinol® (dronabinol, médicament extrait du cannabis sativa disponible depuis 1986 aux Etats-Unis) en 2004.

Un décret du 5 juin 2013 du Journal Officiel Français permet également "l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés" dont seul le Marinol® (dronabinol) sera initialement délivré, par une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn). Il est utilisé pour traiter les douleurs réfractaires neuropathiques d'origine centrale. Cette prescription n'est autorisée que par les médecins spécialistes de centres anti-douleur ou par les neurologues. Sa délivrance se fait uniquement en pharmacie hospitalière.

Les demandes d'ATU nominatives concernant le Sativex® restent refusées malgré sa disponibilité dans d'autres pays du fait du manque d'études cliniques réalisées et de la crainte du détournement récréatif.

Finalement, le 8 janvier 2014, l'ANSM accorde l'AMM au Sativex® pour le traitement des douleurs neuropathiques et spastiques de la sclérose en plaques sauf qu'il est à ce jour toujours indisponible dans les officines françaises faute d'accord concernant son prix de commercialisation.

L'usage courant du cannabis médical en France deviendra prochainement une réalité du fait de la validation d'une expérimentation dans le cadre d'un protocole d'étude validé par l'ancienne Ministre de la Santé, Madame Agnès Buzyn. En effet, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), s'y est montrée favorable. L'expérimentation de l'usage médical du cannabis, validée par l'Assemblée nationale le 25 octobre 2019, devrait débuter en janvier 2021 pour une durée de 2 ans.

1.2 Composition générale du cannabis sativa

Le cannabis sativa est essentiellement composé de phytocannabinoïdes, d'acides aminés, de protéines (albumine), de sucres, de flavonoïdes, de vitamines, d'hydrocarbures, d'alcaloïdes, d'aldéhydes, de cétones, d'acides gras, de pigments et de terpènes (huiles essentielles). (5)

A ce jour, on compte environ 120 dérivés phyto-cannabinoïdes dont les plus connus sont :

- Delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC), seul composant psychoactif du cannabis
- Delta-8-tetrahydrocannabinol (Δ -8-THC), produit à partir d'un isomère du Delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC)
- Cannabinol (CBN), issu de l'oxydation du THC et absent dans la plante fraîche.
- Cannabidiol (CBD), constituant majeur du chanvre
- Cannabicyclol (CBL)
- Cannabitrinol (CBT)
- Cannabigerol (CBG)
- Cannabichromène (CBC)
- Cannabielsoin (CBE)
- Cannabinodiol (CBND).

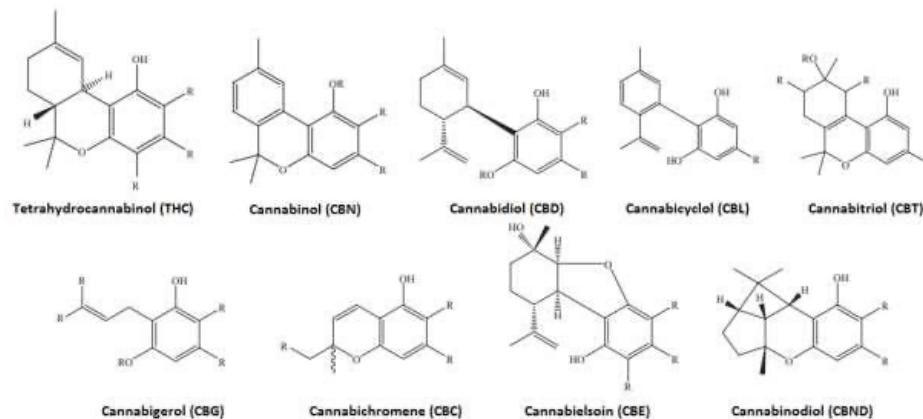


Figure 7 : Les principaux phyto-cannabinoïdes. (10)

Parmi ces phyto-cannabinoïdes, seules 2 molécules sont essentiellement exploitées à visée thérapeutique : le cannabidiol (CBD) et le Delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC).

1.3 Phytocannabinoïdes utilisés en médecine

1.3.1 Le delta-9- tétrahydrocannabinol (THC)

La molécule de THC fut isolée en 1964 par deux chercheurs de l'institut Weizmann en Israël : le Professeur Raphaël Mechoulam et Yechiel Gaoni.

Sa formule chimique est C₂₁H₃₀O₂, et sa masse moléculaire est de 314,4617 g/mol.

(11)

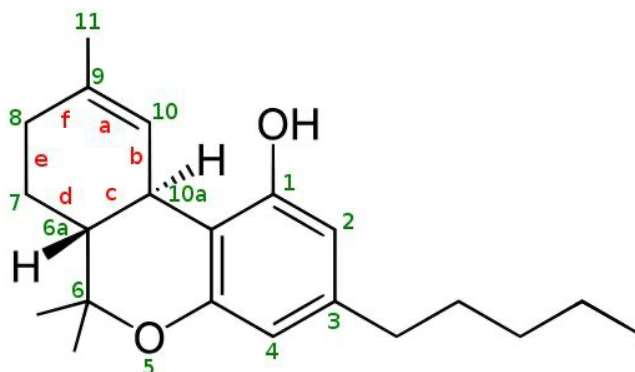


Figure 8 : Formule chimique du delta-9-THC. (11)

Il s'agit d'une molécule liposoluble expliquant son passage rapide et facile de la barrière hémato-encéphalique. Cette caractéristique a aussi pour effet de voir cette molécule s'accumuler dans les graisses, expliquant sa présence relativement longue dans l'organisme du consommateur.

Le THC est « le principal composant psychoactif » du cannabis, qui agit directement sur le cerveau en modifiant l'humeur, les perceptions et le comportement de celui qui en consomme. Il est responsable de l'effet « high » recherché lors de la consommation de cannabis à visée récréative.

1.3.1.1 Propriétés médicinales du THC :

Sur le plan psychique : effet euphorisant et légère sédation. Les effets sur THC sont fonction de son dosage et du contexte psychique de celui qui en consomme ; il peut paradoxalement apaiser les angoisses mais également les provoquer.

- Sur le plan antalgique : notamment concernant les douleurs neuropathiques, mais également à visée anti-inflammatoire et myorelaxante.
- Sur le plan neurologique : vertus oréxigènes, anti-émétiques.
- Sur le plan ophtalmologique : diminution de la pression intra-oculaire.
- Sur le plan pulmonaire : bronchodilatation.
- Sur le plan oncologique : anti-tumoral (par effet inhibiteur sur la réponse immunitaire des lymphocytes T sur les cellules tumorales). (5)

1.3.1.2 Effets néfastes du THC utilisé à visée récréative

La consommation de cannabis récréatif a pour but un état de bien être, d'euphorie et de relaxation. Or elle peut également être la conséquence d'effets indésirables :

- ➔ Sur le plan psychiatrique : anxiété, trouble des conduites alimentaires, dépersonnalisation, aggravation ou précipitation d'une psychose type schizophrénie ou apparentés.
- ➔ Sur le plan neurologique, sensoriel et moteur : troubles sensoriels, hallucinations, sédation, troubles de la mémoire, troubles du sommeil, vertiges avec troubles de la coordination motrice. Ces effets sont transitoires mais peuvent avoir de réelles conséquences chez l'adolescent ou l'adulte jeune (dont la structure cérébrale est riche en graisses), du fait du profil très lipophile du cannabis avec pour conséquence une difficulté d'apprentissage et de mémorisation.

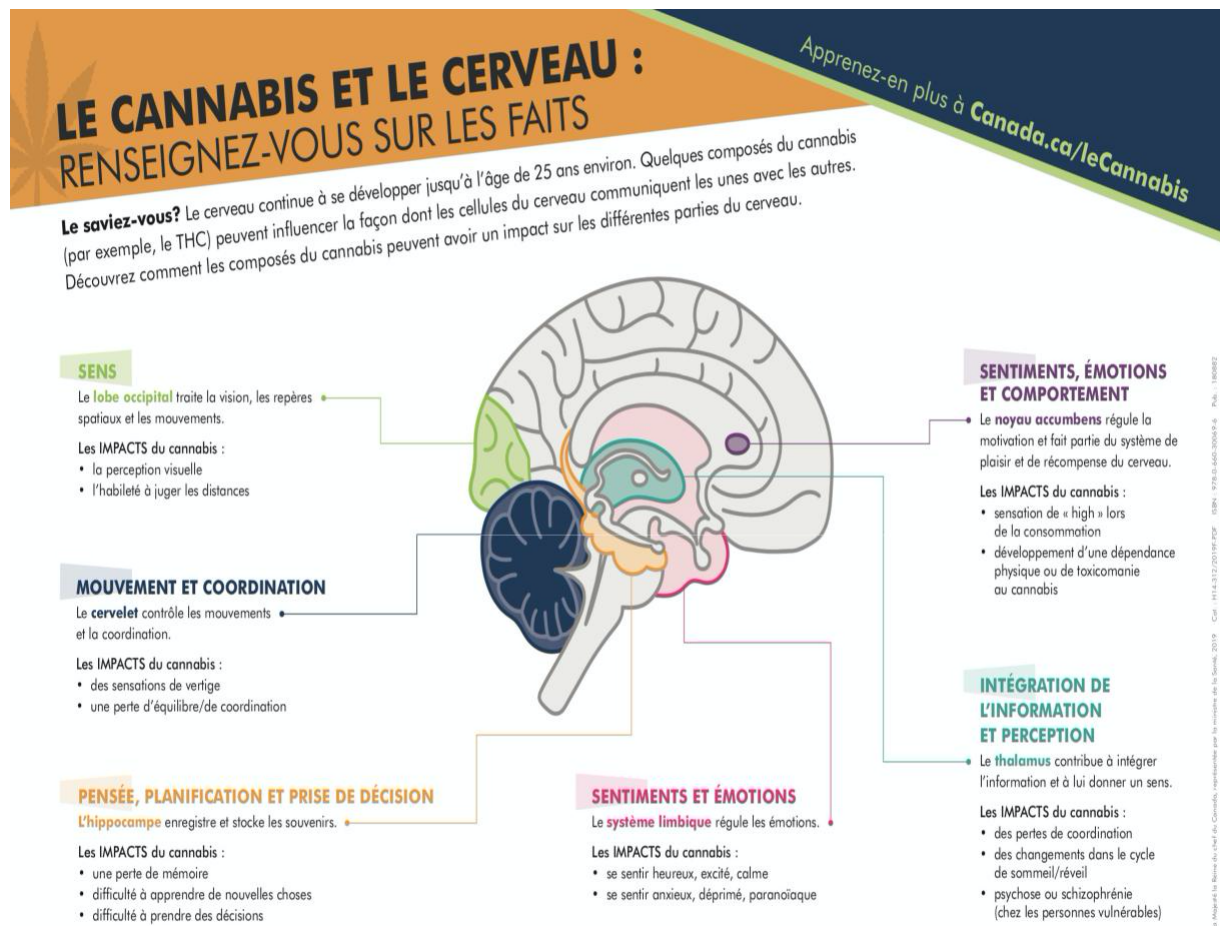


Figure 9 : Effets néfastes du cannabis sur le cerveau. (12)

- Sur le plan cardiovasculaire : tachycardie, arythmie, infarctus du myocarde.
- Sur le plan pulmonaire : toux, inflammation bronchique, carcinogénèse si forme fumée.
- Sur le plan addictologique : troubles anxio-dépressif pouvant inclure colère, agitation, irritabilité, troubles de sommeil etc., lors de la baisse ou arrêt de la consommation ; bien que le risque d'accoutumance au cannabis soit faible et temporaire. Il n'existe pas de traitement substitutif au cannabis. La dépendance étant d'ordre psychologique, ce sevrage se fait à l'aide d'un accompagnement psychologique.
- Sur le plan reproducteur : possible perturbation du cycle hormonal chez la femme et diminution de la sécrétion de testostérone et de la concentration des spermatozoïdes chez l'homme, bien que les études soient contradictoires. Il ne semble pas avoir d'impact sur le développement embryonnaire bien que le nombre et la qualité des études cliniques ne permettent pas de conclure.

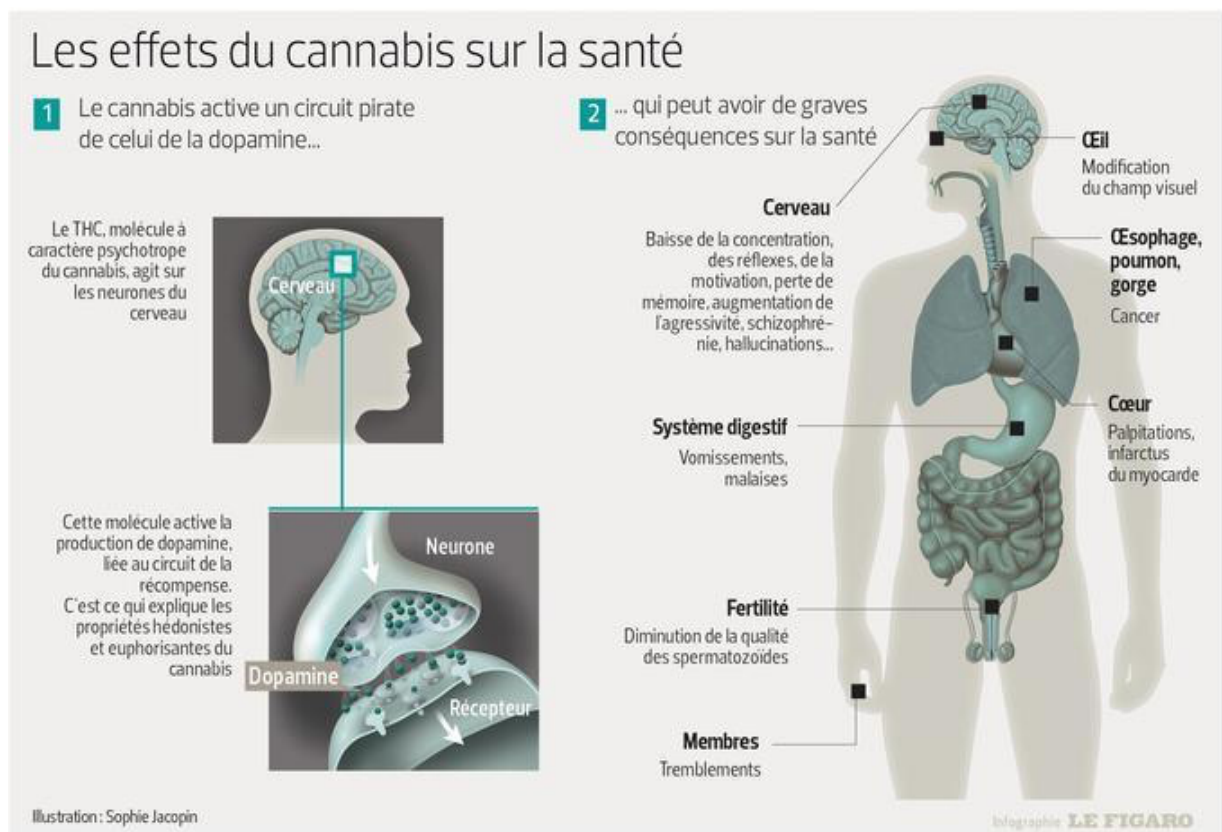


Figure 10 : Effets néfastes du cannabis sur la santé. (13)

A noter que l'on retrouve des traces de THC jusqu'à 8 semaines après arrêt de la consommation du fait de la libération lente de cette molécule stockée dans les tissus graisseux.

1.3.2 Le cannabidiol (CBD) (14)

Le CBD a été découvert pour la première fois en 1940 par une équipe de chimistes de l'université de l'Illinois, dont Adams et Todd. Sa structure et sa stéréochimie ont été déterminées en 1963 par Mechoulam et Shvo.

Sa formule chimique est C₂₁H₃₀O₂ et sa masse moléculaire est de 314,2246 g/mol.

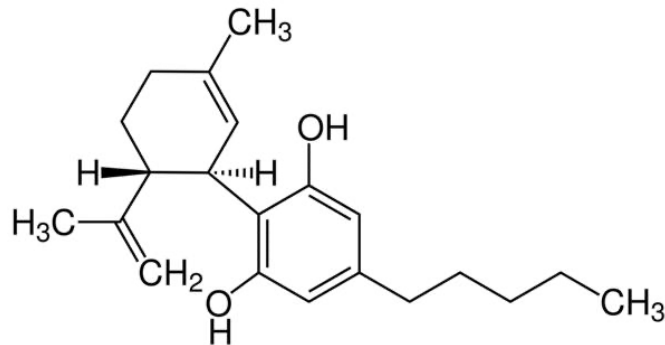


Figure 11 : Formule chimique du cannabidiol. (14)

Le cannabidiol (CBD) quant à lui, n'est pas considéré comme psychoactif (a contrario du THC). Il est bien au contraire considéré comme antagoniste du THC en contrebalançant certains des effets de ce dernier.

1.3.2.1 Propriétés médicales du CBD :

- Sur le plan psychique : de par son effet relaxant, diminution de l'anxiété, des psychoses et de la dépression, lutte contre l'insomnie, diminution des psychoses dans la schizophrénie (en opposition au THC chez les sujets fragilisés).
- Sur le plan neurologique et musculaire : vertus anti-épileptiques notamment dans le syndrome de Lennox-Gastaut et le syndrome de Dravet, ralentissement de l'évolution de la maladie d'Alzheimer (de par une protection neuronale, une action anti-inflammatoire et des propriétés anti-oxydantes).
- Sur le plan digestif : vertus oréxigènes, anti-émétiques, lutte contre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
- Sur le plan antalgique : notamment sur les douleurs chroniques neuropathiques, à visée anti-inflammatoire et rhumatismale.
- Sur le plan cardio-vasculaire : effet bénéfique sur les plaques d'athérome, diminution de la pression artérielle.
- Sur le plan métabolique : possible ralentissement du diabète.
- Sur le plan oncologique : vertus antinéoplasiques (action anti-angiogénèse).
- Sur le plan addictologique : traitement de l'addiction aux opioïdes.
- Sur le plan cutané : traitement de l'acné. (15)

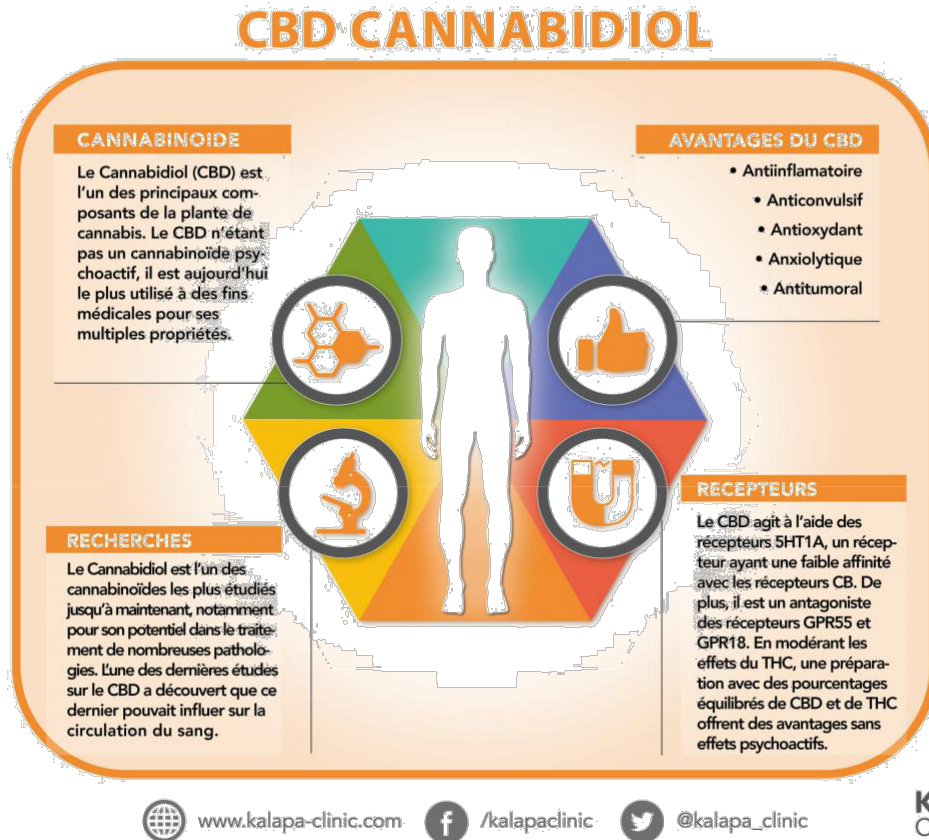


Figure 12 : Vertus thérapeutiques du cannabidiol. (17)

1.3.3 Association cannabidiol (CBD) et 9-tétrahydrocannabinol (THC)

Des études montrent que le THC et le CBD fonctionnent en symbiose, c'est ce que l'on appelle « l'effet entourage ». Ensemble, ils ont le potentiel d'accroître leurs qualités respectives, tout en neutralisant leurs effets néfastes. Par exemple, le cannabidiol (CBD) contre les propriétés psychoactives propres au THC (ivresse, euphorie, vertiges) et l'association THC et CBD permettent de décupler leurs effets respectifs, notamment sur le plan anxiolytique et antalgique et jouent également une action anti-spastique dans la Sclérose en Plaques (SEP). (18)



Leafly

Newsweed.fr
marijuana magazine

Figure 13 : Effets thérapeutiques du cannabis (19)

Ratio CBD:THC & Psycho-activité

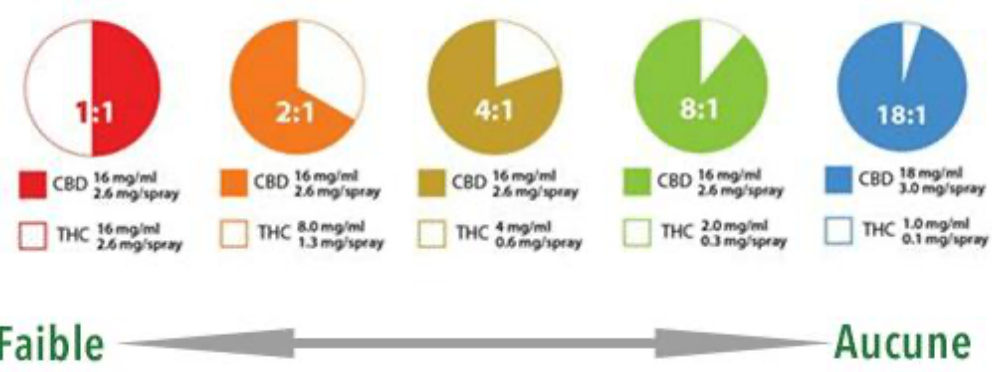


Figure 14 : Relation ratio CBD/THC et psycho-activité. (20)

1.4 Récepteurs endocannabinoïdes et mécanisme d'action

1.4.1 Les endocannabinoïdes

L'effet des cannabinoïdes sur l'être humain est la conséquence de récepteurs endocannabinoïdes présents à l'état naturel chez l'Homme.

En effet, l'Homme produit des endocannabinoïdes, tels que l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG).

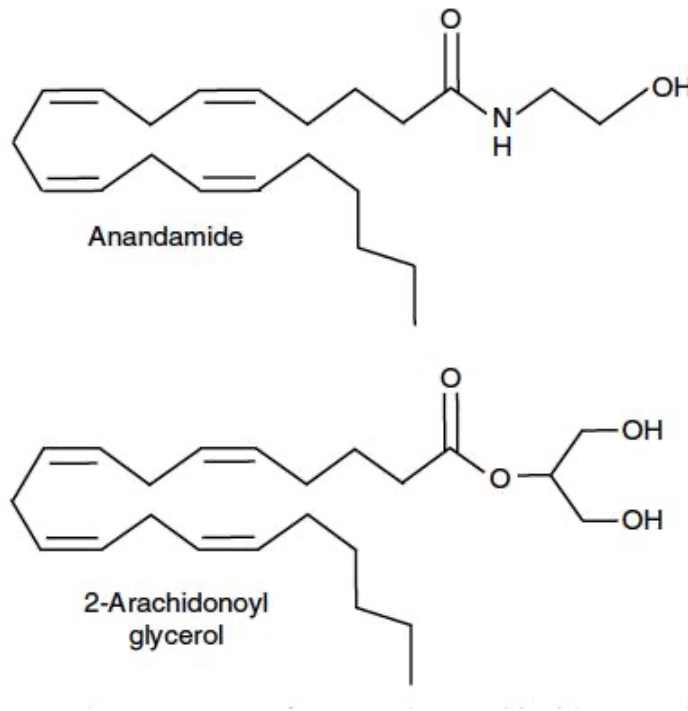


Figure 15 : Structure moléculaire de l'anandamide et du 2-arachidonoylglycérol. (21)

Ces deux molécules sont des messagers appartenant au groupe des neurotransmetteurs d'inhibition dont l'une des principales fonctions est la protection des cellules nerveuses. Ils ont un rôle clé dans la régulation de l'homéostasie et de la douleur.

En effet, le système endocannabinoïde s'adapte aux situations liées à une manifestation pathologique en régulant la production d'endocannabinoïdes et de leurs récepteurs (CB1 et CB2) afin de compenser un déséquilibre. Par exemple, la production d'anandamide augmente notamment en cas de stimulation nociceptive afin de lutter contre la douleur.

L'anandamide est un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes avec plus d'affinités pour CB1 que pour CB2.

Le 2-AG se lie avec la même affinité sur les deux types de récepteurs.

1.4.2 Les récepteurs endocannabinoïdes (22) (23) (24)

Les récepteurs endocannabinoïdes sont présents dans tout l'organisme : au niveau cérébral, des organes périphériques, des tissus conjonctifs, des glandes et des cellules immunitaires.

Il en existe plusieurs types :

- Les récepteurs CB1 : localisés majoritairement dans le système nerveux central, et particulièrement dans le système limbique, le cervelet, le cortex cérébral et les ganglions de la base. L'activation de ces récepteurs est responsable des effets psychotropes du cannabis. Néanmoins, on note également leur présence en quantité moindre au niveau périphérique (dans les adipocytes, les cellules musculaires lisses, les poumons, le tractus gastro-intestinal, le pancréas, le système reproducteur et dans le système osseux).
- Les récepteurs CB2 : essentiellement localisés dans les organes périphériques et sur les cellules immunitaires. Leur activation ne produit pas d'effets psychoactifs, mais influence l'activité anti-inflammatoire et immunosuppressive. En périphérie, les dernières études les ont retrouvés au niveau des kératinocytes, des cellules osseuses et des cellules pancréatiques sécrétrices de somatostatine. Néanmoins, on retrouve également quelques récepteurs CB2 au niveau cérébral (dans la microglie et les astrocytes).

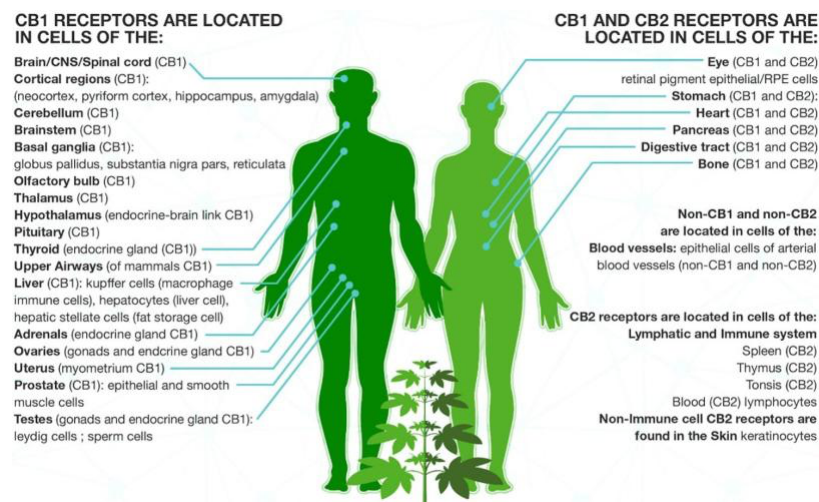


Figure 16 : Localisation des récepteurs CB1 et CB2 dans l'organisme. (24)

Plusieurs études tendent à prouver qu'il y a un autre type de récepteurs sensibles aux cannabinoïdes : les récepteurs GPR55. Ces derniers se situent au niveau cérébral (fonctions cognitives, sensorielles, coordination motrice, rôle comportemental et régulation de l'humeur), mammaire, de l'iléon, des testicules, de la rate et des amygdales. De par leurs nombreuses localisations, ils jouent également un rôle dans le processus antalgique et anti-inflammatoire, anti-prolifération tumorale, de régulation du métabolisme osseux. Le CBD aurait alors une action antagoniste sur ces récepteurs, et le THC une action double, agoniste à faible dose et antagoniste à forte dose. (22)

1.4.3 Mécanisme d'action des cannabinoïdes sur l'organisme (20) (22)

Les récepteurs endocannabinoïdes font partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Leur activation entraîne plusieurs types de réponses intracellulaires :

- Une activation du système des MAP kinases affectant l'expression de gènes impliqués dans la survie, la différenciation, la migration ou la prolifération cellulaire.
- Une inhibition de l'adénylate cyclase, entraînant une inhibition de la synthèse de l'AMPc (qui est un second messager) et par la suite, une inhibition de l'enzyme protéine kinase A (PKA) la rendant incapable de phosphoryler les canaux potassiques et calciques, ce qui empêche l'entrée de calcium indispensable à la libération des neurotransmetteurs les plus courants : le glutamate, GABA, noradrénaline, dopamine, sérotonine et acétylcholine.
- Une activation directe de canaux potassiques produisant une hyperpolarisation pré-synaptique qui s'oppose à l'arrivée du potentiel d'action et gêne la libération des neurotransmetteurs.

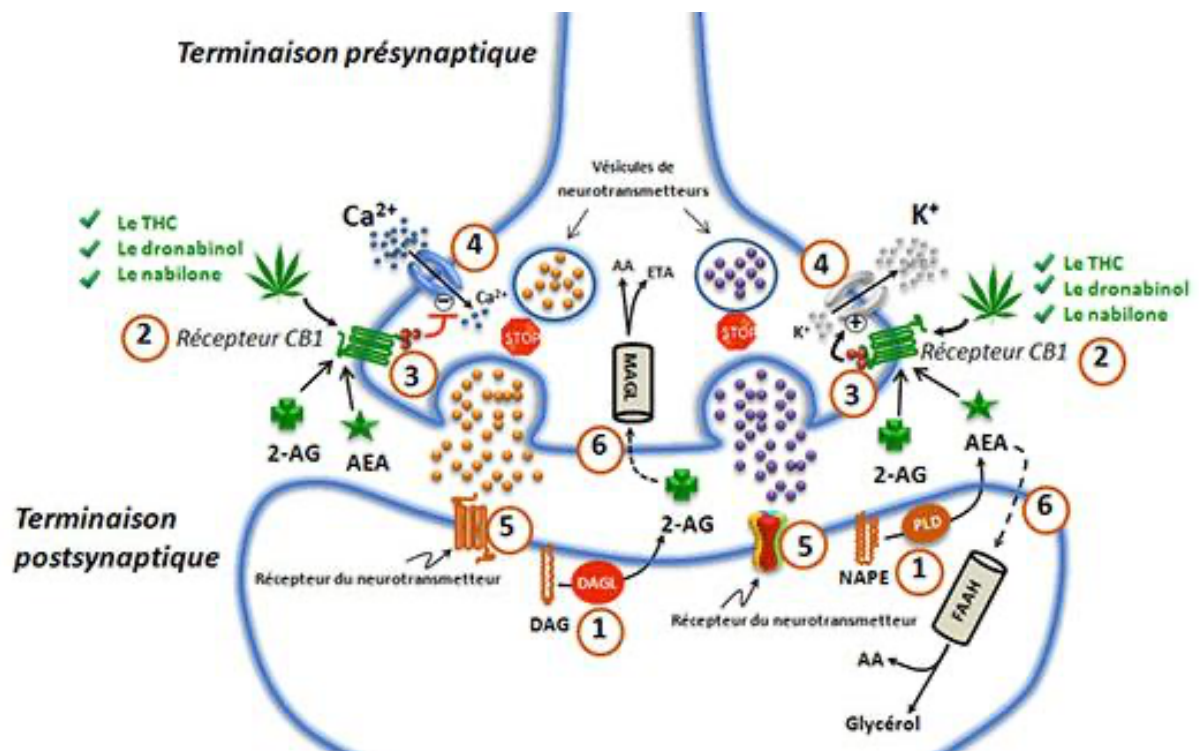


Figure 17 : Le système endocannabinoïde. (20)

Les phyto-cannabinoïdes ont une affinité aléatoire avec les récepteurs endocannabinoïdes du fait de la variabilité génétique inter-individuelle des récepteurs et des concentrations des différents cannabinoïdes.

Parmi les propriétés des cannabinoïdes, on note que l'anandamide endogène et le THC ont une affinité élevée pour le CB1.

Dans les études chez l'animal, le THC aurait un effet agoniste partiel sur les récepteurs CB1 et CB2 à contrario du CBD qui lui serait un agoniste inverse.

Le THC agirait également sur les récepteurs 5-hydroxytryptamine (5HT3), cibles de la sérotonine, comme un antagoniste non compétiteur (il se lie parfaitement au récepteur en l'inhibant). Cette inhibition expliquerait l'action antalgique, relaxante et anti-émétique. (25)

Les oestrogènes modifient la pharmacodynamie du THC sensibilisant les femmes à ses effets notamment sur la douleur. Il existe notamment des études sur l'effet du THC sur des douleurs en rapport avec la fibromyalgie, suggérant un soulagement partiel des douleurs par le cannabis thérapeutique. (26)

Le CBD lui, n'interagit pas directement avec les récepteurs CB1 et CB2 mais empêche la dégradation et la recapture d'autres cannabinoïdes. Cela permet de ce fait, leur accumulation et leur mode d'action ultérieur.

Il active également plusieurs récepteurs non cannabinoïdes tels que les récepteurs de la sérotonine qui sont responsables de l'humeur, du sommeil et de la mémoire ; il augmente l'action (potentialise) de l'anandamide qui est également un agoniste partiel des CB1.

De plus, certains neurotransmetteurs agissent sous l'influence des endocannabinoïdes, notamment les GABA, la glycine, la noradrénaline, la sérotonine, la dopamine, l'acétylcholine, les neuropeptides (enképhaline et endorphine).

Les propriétés thérapeutiques du cannabis s'expliquent donc par l'effet interactif de ces messagers. Par exemple, l'inhibition de la libération de la sérotonine calme les nausées et les vomissements, tandis que l'influence des endocannabinoïdes sur l'acide GABA et sur l'acétylcholine génère une action anti-spastique sur le plan neuromusculaire. (5)

On note également lors de ces processus, une augmentation de la libération de dopamine (voie de la récompense) du fait que les neurones dopaminergiques ne possèdent pas de récepteurs CB1, mais qu'ils sont inhibés par les neurones GABAergiques qui possèdent ce type de récepteurs. Le cannabis va donc lever l'inhibition des neurones GABA et par conséquent, activer les neurones dopaminergiques. La mise en place d'une dépendance chez le consommateur de cannabis s'active de cette manière.

Pour finir, certains travaux mettent en évidence le fait que la stimulation des récepteurs CB1 aboutit à l'effet opposé de celle des récepteurs CB2 dans diverses pathologies.

1.5 Vertus thérapeutiques du cannabis sativa (27) (28)

Les études concernant le cannabis sativa suggèrent un bénéfice thérapeutique dans de nombreux domaines :

- Sur le plan neurologique : traitement anti-épileptique par l'action du CBD (à contrario du THC abaissant le seuil épiléptogène), lutte contre la spasticité, anti-migraineux, ralentissement de la maladie d'Alzheimer.
- Sur le plan antalgique : lutte contre la douleur neuropathique et anti-inflammatoire.
- Sur le plan oncologique ou soins de support : anti-nauséeux et anti-émétique, propriété orexigène, anti-prolifération tumorale.
- Sur le plan ophtalmologique : anti-glaucomeux par réduction de la pression intra-oculaire du THC (à contrario du CBD).
- Sur le plan cardio-pulmonaire : anti-asthmatique par bronchodilatation, diminution de la pression artérielle.
- Sur le plan psychique : anti-dépresseur et anxiolytique, anti-psychotique (CBD)
- Sur le plan addictologique : sevrage aux opiacés.
- Sur le plan hépato-gastro-entérologique et métabolique : anti-fibrose hépatique, antidiabétique (diabète type 2), lutte contre les symptômes du côlon irritable.

Les études se font de plus en plus nombreuses concernant le cannabis thérapeutique. Malheureusement, les résultats n'apportent pas toujours un niveau de preuve suffisant.

A ce jour, seules 4 indications du cannabis thérapeutique sont retenues du fait d'études bien menées avec un niveau de preuve suffisant :

- Prise en charge des douleurs chroniques d'origine neuropathique,
- Soins de support en oncologie,
- Traitement anti-épileptique dans les épilepsies sévères résistantes aux traitements,
- Lutte contre la spasticité dans la sclérose en plaques.

1.5.1 Prise en charge des douleurs chroniques d'origine neuropathique (29)

Les douleurs neuropathiques sont par définition des douleurs secondaires à une atteinte nerveuse. Elles peuvent être - d'origine centrale (comme par exemple dans la sclérose en plaques ou lors d'un accident vasculaire cérébral) lorsque les lésions se situent dans une zone intervenant dans la transmission et le contrôle de la douleur ; - ou périphérique, lorsqu'elles atteignent le nerf directement (comme c'est le cas des neuropathies secondaires au diabète, au SIDA, aux chimiothérapies post cancéreuses, ou simplement lors de sections nerveuses post chirurgicales ou même d'un zona). Ce type de douleur ne répond que très mal aux antalgiques classiques, contrairement aux douleurs nociceptives.

Le traitement usuel des douleurs neuropathiques comporte des antidépresseurs et des anti-épileptiques. Les études sur le cannabis thérapeutique montrent qu'il constitue un nouvel atout thérapeutique.

En effet une méta-analyse de 5 études randomisées en double aveugle, réalisée en 2015, incluant 175 patients sur l'évaluation des douleurs chroniques neuropathiques traités par cannabis inhalé vs placebo conclut à une amélioration des symptômes de l'ordre de 30% pour un patient sur cinq, traités par du cannabis. (29)

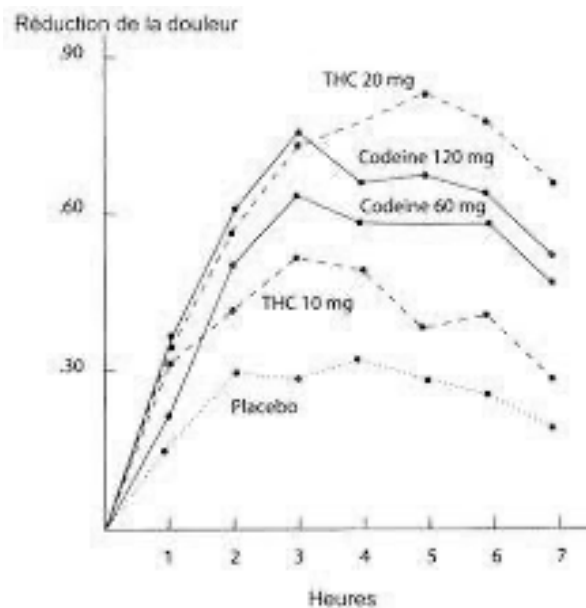


Figure 18 : Taux moyen d'atténuation de la douleur suite à l'administration de THC, de codéine et de placebo chez les patients souffrant de douleurs liées à un cancer. (28)

1.5.2 Soins de support en oncologie (30) (31)

En oncologie, nausées et vomissements chimio-induits sont fréquents et peuvent aboutir, s'ils sont intenses, à une mauvaise observance du traitement, voire à son arrêt.

Une méta-analyse publiée dans la revue Cochrane de 2015 et portant sur 23 études, a montré que les cannabinoïdes de synthèse (THC) sont plus efficaces que les traitements usuels à savoir, prokinétiques, neuroleptiques et agonistes dopaminergiques. Cependant cette méta-analyse repose sur un assez faible niveau de preuve.

Une autre méta-analyse de 2020, basée sur des essais cliniques randomisés recueillis jusqu'en 2018, suggère que les cannabinoïdes sont plus efficaces que le placebo et que les autres traitements anti-nauséeux en traitement prophylactique et qu'ils sont tout autant efficaces que les autres traitements usuels dans la lutte contre les nausées et vomissements chimio-induits.

Toutefois, l'«*American Society of Clinical Oncology* » et l'«*European Society of Clinical Oncology* » recommandent de réserver les cannabinoïdes aux patients réfractaires aux traitements usuels et de ne pas les utiliser en première ligne thérapeutique.

1.5.3 Epilepsies sévères réfractaires aux traitements anti - épileptiques du syndrome de Lennox Gastaut et du syndrome de Dravet

Les syndromes de Lennox-Gastaut et de Dravet sont deux formes rares et graves d'épilepsie chez l'enfant ne répondant que partiellement aux anti-épileptiques usuels. Le syndrome de Lennox-Gastaut, est une forme d'épilepsie se déclarant le plus souvent entre l'âge de 2 et 6 ans dont le tableau clinique retrouve une régression psychomotrice accompagnée de crises convulsives fréquentes et variées : crises convulsives généralisées tonico-cliniques, crises toniques diurnes avec chutes, crises toniques nocturnes, ou absences.

Le syndrome de Dravet est quant à lui, une forme d'épilepsie du nourrisson de type myoclonique avec retard du développement mental associé.

Quatre études menées sur 715 patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut ou du syndrome de Dravet ont étudié l'effet de l'Epidiolex® (CBD) associé au Clobazam et ont montré une diminution du nombre de crises après 14 semaines de cette bi-thérapie.

Dans deux premières études, les patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut prenant Epidiolex® en association avec le Clobazam ont connu jusqu'à 64% de diminution du nombre de crises convulsives par rapport au 31% de diminution des crises chez les patients recevant un placebo avec du Clobazam.

Dans deux autres études menées chez des patients atteints du syndrome de Dravet, la réduction du nombre de crises convulsives était de 61% chez les patients prenant Epidiolex® et Clobazam, et de 38% pour les patients sous placebo et Clobazam. (32)

1.5.4 Sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune du système nerveux central, caractérisée par une activation du système immunitaire dirigé contre la gaine de myéline entourant les axones des neurones, dont la conséquence clinique est l'apparition de troubles moteurs avec une spasticité, ainsi que des troubles sensitifs et cognitifs plus ou moins sévères. Elle évolue par poussées successives avec dissémination des lésions dans le temps et dans l'espace.

Le traitement de la maladie associe des corticoïdes lors des poussées pour réduire le processus inflammatoire, et des immunosuppresseurs pour ralentir l'évolution de la maladie. Le cannabis intervient en association à la kinésithérapie pour la prise en charge de la spasticité, des douleurs et des troubles de la marche secondaires à l'atteinte sensitivo-motrice.

Trois études de phase III (études GWMS 0106, GWCL 0403 et GWSP 0604), réalisées en double aveugle ont évalué l'efficacité du Sativex® (mélange THC et CBD) versus placebo sur la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques. Deux échelles de mesure de la spasticité sont habituellement utilisées par les cliniciens en pratique quotidienne, l'échelle d'Ashworth (Ashworth, 1964 ; Bohannon et al, 1986) et l'échelle de Tardieu (Tardieu, 1954). Dans les études citées ci-dessous, le score de spasticité a été mesuré à l'aide d'une échelle numérique d'auto-évaluation cotée de 0 à 10. Une

corrélation modérée entre cette échelle et les échelles d'Ashworth et de Tardieu a été montrée. La fiabilité test-retest a été jugée bonne.

- La première étude (étude GWMS 0106) s'est déroulée dans 8 centres au Royaume-Uni et 4 en Roumanie sur une période s'écoulant du 12 juin 2002 au 30 mars 2004. Elle incluait 189 patients, d'âge moyen 49 ans, ayant une sclérose en plaques, dont les douleurs étaient insuffisamment soulagées par un traitement antispastique. 124 patients ont bénéficié d'un traitement par Sativex® et 65 par placebo. Elle conclut à une différence sur le score de spasticité mesuré à l'aide d'une échelle numérique d'auto-évaluation côtée de 0 à 10 (EEN-11) de -0,52 point ($p=0,048$). Cette différence est inférieure à l'hypothèse définie dans le protocole. Une différence de l'ordre de 18% (sur une échelle d'auto-évaluation) entre les deux groupes Sativex® contre placebo a été observée après 6 semaines de traitement.
- La seconde étude (étude GWCL 0403) s'est déroulée dans 15 centres au Royaume-Uni et 8 en Roumanie sur une période s'écoulant du 09 mars 2005 au 20 décembre 2005. Elle incluait 337 patients, d'âge moyen 48 ans. 167 patients ont bénéficié d'un traitement par Sativex® et 170 par placebo. Elle n'a pas permis de mettre en évidence une différence thérapeutique significative sur le même critère principal entre le placebo et le Sativex® après 14 semaines de traitement. L'analyse groupée des variations de scores de spasticité de ces deux études a montré une différence entre le produit et le placebo de -0,34 point (IC 95% [-0,64 ; -0,04], $p=0,027$) à 6 semaines de traitement. Les pourcentages de répondeurs (diminution du score EEN-11 de 30 %) diffèrent entre les deux traitements : 35% sous THC/CBD versus 24% sous placebo : OR : 1,63 (IC 95% 1,10 ; 2,41 ; $p=0,015$).
- La troisième étude (étude GWSP 0604) s'est déroulée dans 17 centres au Royaume-Uni, 11 en Espagne, 10 en Pologne, 8 en République Tchèque et 5 en Italie sur une période s'écoulant de janvier 2008 au 30 janvier 2009. Elle s'est déroulée en 2 étapes, la première en sélectionnant 572 patients insuffisamment soulagés par leur traitement habituel et ayant une réduction de leur spasticité d'au moins 20% après un traitement de 4 semaines par Sativex®, puis la deuxième en randomisant 241 patients de ces 572 patients. Le score moyen initial de l'EEN-11 était d'au moins 4 points et la variation moyenne des scores à l'EEN-11 a été de 3 points. Au cours de la période randomisée, la différence entre les variations moyennes des scores de spasticité observées entre les deux groupes après 12 semaines de traitement a été de -0,84 point, $p=0,0002$. L'effet placebo dans cette étude a été important. Le traitement d'appoint par Sativex® a permis d'obtenir une amélioration cliniquement pertinente de la spasticité (réduction du score EEN-11 $\geq 30\%$) chez environ 20% des patients randomisés. L'optimisation préalable de la prise en charge médicamenteuse ou non de la spasticité avant inclusion et mise sous traitement des patients n'a pas été discutée dans ces études.
- Au cours de ces études, le pourcentage d'arrêt de traitement pour évènement indésirable a été de 9,8% dans le groupe Sativex® et 4,7% dans le groupe placebo. Les évènements indésirables les plus fréquents dans le groupe

Sativex® ont été de nature neuropsychique (étourdissements, somnolence/fatigue) et gastro-intestinale (nausées, sécheresse buccale).

- Par ailleurs, on constate une discordance entre la mesure objective de la spasticité et le ressenti du patient dont les effets positifs sont largement supérieurs.

Après analyse de ces 3 études, il a été estimé que le Sativex® réduisait de 10 à 20% la spasticité mal soulagée par les traitements antérieurs chez les patients atteints de sclérose en plaques. (33)

Le Sativex® a pour l'heure actuelle une unique indication dans le traitement de la spasticité de la sclérose en plaques, mais des études tendent à prouver qu'il atténuerait les douleurs neuropathiques.

1.6 Médicaments cannabinoïdes disponibles en France et dans le monde (34)

On compte à ce jour quatre médicaments à base de phyto-cannabinoïdes ayant obtenu leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) au niveau mondial :

- Le Cesamet® (nabilone),
- Le Marinol® (dronabinol),
- Le Sativex® (nabiximols),
- L'Epidiolox® (cannabidiol).

Il existe également des fleurs de chanvre médicinales : Bedrocan®.

Parmi eux, seuls le Marinol® (depuis 2004) et l'Epidiolox® (depuis 2017) sont disponibles en France. Le Sativex® a quant à lui obtenu son AMM en 2014 mais n'est à ce jour toujours pas commercialisé du fait d'un désaccord entre le gouvernement et le laboratoire sur son prix de vente.

1.6.1 Cesamet® (nabilone) (35)



Figure 19 : Cesamet®. (35)

1.6.1.1 Forme galénique

Il s'agit d'un analogue synthétique du THC, disponible sous forme de gélules de 0,25mg, 0,5mg ou 1mg.

1.6.1.2 Législation

Il est dispensé après Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative mais non disponible en France.

1.6.1.3 Indications

Il est prescrit comme anti-nauséux, anti-émétique et à visée orexigène dans un contexte de chimiothérapie ou trithérapie en cas de symptômes rebelles aux traitements usuels. Il est également prescrit comme somnifère ou comme antalgique après échec des traitements disponibles.

1.6.1.4 Posologie

La posologie varie de 0,25 à 6 mg/jour, mais la dose recommandée pour adulte est 1 mg ou 2 mg pris 2 fois par jour.

La première dose se prend la veille au soir du début de la chimiothérapie et la deuxième 1 à 3 heures avant la chimiothérapie.

Le traitement peut se poursuivre jusqu'à 24 heures après la chimiothérapie.

1.6.1.5 Contre-indications

Absolues : allergie à la nabilone ou à l'un des constituants du médicament, grossesse ou allaitement, personne de moins de 18 ans, antécédent d'épisode psychotique.

Relatives : antécédents cardiaques (trouble du rythme, angine de poitrine) ou psychiatriques (dépression, maladie bipolaire).

1.6.1.6 Interactions médicamenteuses

Acidinium, alcool, amphétamines, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, antipsychotiques, barbituriques, benzodiazépines, décongestionnants, indacatérol, antiépileptiques, narcotiques, prégabaline, myorelaxants, salmétérol, scopolamine, sédatifs, théophylline, tiotropium, tramadol, uméclidinium.

1.6.1.7 Effets indésirables

Sur le plan digestif : nausées, diarrhées.

Sur le plan neurologique : étourdissements, somnolence, confusion ou désorientation, troubles de l'attention ou de la mémoire, hallucinations.

Sur le plan cardiologique : tachycardie.

Sur le plan général : asthénie, troubles de l'appétit.

Ces effets secondaires disparaissent habituellement avec le temps et sont dose dépendants.

Il existe un syndrome de sevrage lors de l'arrêt brutal du Cesamet®.

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 nabiximol (Cesamet). 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 20 : Fiche de renseignements sur les traitements par cannabinoïdes destinée aux patients au Canada, version française, élaborée par le CHUM. (34)

1.6.2 **Marinol® (Dronabinol)** (35)



Figure 21 : Marinol®. (35)

1.6.2.1 Forme galénique

Il est disponible sous forme de capsule de 2,5, 5 ou 10 mg de THC de synthèse dont la substance active est le dronabinol.

Il se conserve entre +15°C et +30°C et à l'abri de la lumière.

1.6.2.2 Législation

Le Marinol® est disponible en France depuis 2004 en Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) dont la prescription se fait uniquement par les Centres d'Etudes et de Traitement de la Douleur (CETD) et la délivrance, en pharmacie hospitalière.

Il appartient à la classe des stupéfiants, sa prescription et sa dispensation sont donc soumises à des règles strictes :

- Prescription initiale hospitalière et réservée à certains spécialistes : neurologues et médecins spécialistes en médecine physique et de réadaptation,
- Prescription limitée à 28 jours,
- Prescription sur ordonnance sécurisée, nombre d'unités de prise et dosage, inscrits en toutes lettres manuellement ou informatiquement,
- Délai de 3 jours pour la présentation de l'ordonnance,
- Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur.

1.6.2.3 Indications

Trois indications possibles :

- Traitement des douleurs neuropathiques centrales et périphériques, après échec des traitements de première ou deuxième ligne :
 - o Antidépresseurs tricycliques : Laroxy®/Elavil® (amitriptyline), Ludiomil® (maprotiline), Anafranil® (clomipramine), Tofranil® (imipramine),-
 - o Anti-épileptiques : Neurontin® (gabapentine), Lyrica® (prégabaline),
 - o IRSNA : Cymbalta® (duloxétine),
 - o Versatis® (lidocaïne), Qutenza® (capsaïcine),
 - o Opioïdes
- Anorexie liée au VIH,
- Nausées et vomissements liés à la chimiothérapie.

1.6.2.4 Posologie

La posologie varie entre 2,5mg à 40 mg/jour, répartis en 2 prises par jour à prendre 1 heure avant les repas.

Titration progressive en commençant par 2,5 mg matin et soir.

Posologie moyenne 20 mg/j.

Effets ressentis 30 minutes à 1 heure après ingestion avec un pic plasmatique atteint en 2 à 4 heures selon les individus.

Les effets psycho actifs du Marinol® durent 4 à 6 heures mais les effets stimulant l'appétit notamment semblent perdurer jusque 24 heures après la prise du médicament.

Comme pour la nabilone, composée également de THC, on retrouve aussi deux phases distinctes de demi-vie du produit, l'une rapide de 30 minutes à 4 heures après absorption et l'autre de 25 à 36 heures après.

1.6.2.5 Contre-indications

Absolues : allergie à l'huile de sésame, au dronabinol ou au chanvre, grossesse ou allaitement, personne de moins de 18 ans, antécédent d'épisode psychotique.

Relatives : antécédents cardiaques (trouble du rythme, angine de poitrine) ou psychiatriques (dépression, maladie bipolaire).

1.6.2.6 Interactions médicamenteuses

Alcool, cannabis, amphétamine, cocaïne, agents sympatho-mimétiques, atropine, scopolamine, agents anticholinergiques, antidépresseurs tricycliques, dépresseurs du SNC, disulfiram, fluoxétine, théophylline.

1.6.2.7 Effets indésirables

Ils disparaissent souvent en quelques jours.

Sur le plan général : asthénie, érythème facial.

Sur le plan neurologique : instabilité, étourdissements, somnolence, confusion, hallucinations.

Sur le plan psychiatrique : euphorie, anxiété, paranoïa, troubles de la personnalité.

Sur le plan cardiologique : tachycardie.

Sur le plan digestif : nausées, vomissements, douleur abdominale.

Il existe un syndrome de sevrage lors de l'arrêt brutal du Marinol®.

1.6.2.8 Précautions d'emploi

Convulsions, syndrome de sevrage, troubles cardiaques, troubles psychiatriques, association à d'autres médicaments agissant sur le SNC, conduite de véhicules ou utilisation de machines, patients consommateurs de drogues et/ou d'alcool, grossesse, allaitement, personnes âgées (diminuer la posologie).

1.6.3 Sativex® (Nabiximols) (33) (35) (36)



Figure 22 : Sativex®. (35)

1.6.3.1 Forme galénique

Il s'agit d'un mélange de deux extraits de Cannabis sativa, dont chaque pulvérisation de 100 microlitres contient 2,7 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et de 2,5 mg de cannabidiol (CBD).

1.6.3.2 Législation

Malgré une autorisation de mise sur le marché en 2014, le Sativex® n'est toujours pas disponible en France. Il est autorisé mais non remboursé et non commercialisé. La délivrance est prévue en pharmacie hospitalière et pharmacie de ville. Actuellement, le seul moyen de se procurer le Sativex® en France est de faire une demande d'importation auprès de l'Agence Nationale de Santé et du Médicament puisqu'il est commercialisé dans 17 pays européens.

Il appartient à la classe des stupéfiants, sa prescription et sa dispensation sont donc soumises à des règles strictes :

- Prescription initiale hospitalière et réservée à certains spécialistes : neurologues et médecins spécialistes en médecine physique et de réadaptation,
- Prescription limitée à 28 jours,
- Prescription sur ordonnance sécurisée, nombre d'unités de prise et dosage, inscrits en toutes lettres manuellement ou informatiquement,
- Délai de 3 jours pour la présentation de l'ordonnance,
- Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur.

1.6.3.3 Indications

Le Sativex® est indiqué dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements anti-spastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial.

1.6.3.4 Posologie

Jour	Nombre de pulvérisations le matin	Nombre de pulvérisations l'après-midi	(Nombre total de pulvérisations par jour)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Figure 23 : Titration Sativex® selon tableau HAS. (36)

Titration du Sativex® selon le tableau HAS jusqu'à dose minimale efficace (12 pulvérisations/jour maximum).

Le délai d'action est rapide, environ 30 minutes et sa demi-vie longue varie de 24 à 36 heures.

1.6.3.5 Contre-indications

Hypersensibilité aux cannabinoïdes, antécédents connus de troubles psychiatriques et notamment de schizophrénie, de psychoses et de dépression, femmes enceintes ou qui allaitent.

1.6.3.6 Interactions médicamenteuses

Il n'y a aucune association contre-indiquée mais certaines sont déconseillées :

- Avec les inhibiteurs enzymatiques du CYP450 : itraconazole, macrolides...
- Avec les inducteurs enzymatiques du CYP450 : rifampicine, millepertuis...
- Avec les médicaments sédatifs et myorelaxants : baclofène, benzodiazépines,
- Avec les hypnotiques,
- Avec l'alcool.

1.6.3.7 Effets indésirables

Les 3 études ayant motivé l'Autorisation de Mise sur le Marché du Sativex® de par leur preuve d'efficacité du produit ont permis de mettre en évidence ses effets indésirables :

- Sur le plan buccal : douleur, xérostomie, gêne, picotements, dysgueusie. Cet effet indésirable est fréquent surtout en début de traitement.
- Sur le plan général : sensations d'étourdissement, de fatigue surtout au début du traitement et durant la phase de titration.
- Sur le plan neurologique : quelques rares cas d'évanouissement et de perte de connaissance ont été notés.
- Sur le plan psychiatrique : rares hallucinations, changement de l'humeur, anxiété, voire l'apparition d'idées suicidaires. Dans ce cas, le traitement doit être immédiatement arrêté.

SOC MedDRA	Très fréquent ³ 1/10	Fréquent ³ 1/100 jusqu'à < 1/10	Peu fréquent ³ 1/1 000 jusqu'à < 1/100
Infections et infestations			pharyngite
Troubles du métabolisme et de la nutrition		anorexie (y compris diminution de l'appétit), augmentation de l'appétit	
Troubles psychiatriques		dépression, désorientation, dissociation, humeur euphorique	hallucinations (non spécifiées, auditives, visuelles), illusions, paranoïa, idées suicidaires, perception délirante*
Troubles du système nerveux	étourdissements	amnésie, troubles de l'équilibre, troubles de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, léthargie, altération de la mémoire, somnolence	syncope
Troubles oculaires		vision trouble	
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		vertiges	
Troubles cardiaques			palpitations, tachycardie
Troubles vasculaires			hypertension
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales			irritation de la gorge
Troubles gastro-intestinaux (aux)		constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, glossodynie, ulcération buccale, nausées, gêne buccale, douleur buccale, vomissements	douleurs abdominales (hautes), décoloration de la muqueuse buccale*, affection de la muqueuse buccale, exfoliation de la muqueuse buccale, stomatite, décoloration dentaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	douleur au site d'application, asthénie, sensation d'être anormal ou d'ivresse, malaise	irritation au site d'application
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		chute	

Figure 24 : Fréquence des effets indésirables ayant un lien probable avec Sativex®, déterminée à partir d'essais contrôlés contre placebo chez des patients atteints de SEP, selon les classes de systèmes d'organes (sachant que certains de ces effets indésirables peuvent relever de la maladie sous-jacente). (36)

Sur les 805 personnes ayant testé le Sativex®, 78% ont présenté au moins un effet indésirable (contre 66,4% pour le placebo). 9,8% ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable (contre 4,7% pour le placebo). Des effets indésirables graves ont été notés chez 4,6% des patients (contre 3,2% pour le placebo). Aucun cas de pharmacovigilance notable n'a été rapporté dans les pays étrangers où le médicament

est déjà commercialisé. Il a été démontré que l'utilisation du spray buccal à des doses thérapeutiques était bien tolérée sur le plan cardiaque. (33)

Une autre étude réalisée en 2014 sur le territoire allemand, sur une période de 5 à 6 semaines incluait 33 patients atteints de sclérose en plaques utilisant le Sativex®. Dans cette étude, 31 patients ont conservé leur capacité de conduite automobile.

2 ont vu celle-ci se détériorer légèrement. Il a été conclu que le Sativex® n'influe pas de manière significative la capacité à conduire et permettait ainsi aux patients de conserver une bonne qualité de vie. (37)

Le risque de dépendance au Sativex® est faible et il peut y avoir un syndrome de sevrage après arrêt brutal du traitement. En effet, le sommeil, l'appétit ou l'humeur peuvent être affectés pendant une courte période.

1.6.3.8 Amélioration du Service Médical Rendu (33)

Compte tenu des réserves émises sur le niveau de preuve des études réalisées (faible effectif, discordance entre la mesure objective de la spasticité et le ressenti du patient) et de la faible quantité d'effet observée, la Commission de la Transparence du 22

octobre 2014 considère que le Sativex® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques. L'analyse de la littérature effectuée par la Commission de transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé) montre qu'*une efficacité sur un score de spasticité a été observée chez environ 10 % de patients insuffisamment soulagés par un traitement antispastique optimal*".

En conclusion, elle considère que le **service médical rendu par Sativex® est faible**

dans l'indication de l'AMM mais donne un avis favorable à l'inscription de Sativex® sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM. (34)

1.6.3.9 Discussion

On a vu que ces trois études évaluant l'efficacité du Sativex® versus placebo sur la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques concluent à un Service Médical Rendu faible. Pourtant la discordance entre la mesure objective de la spasticité et le ressenti du patient amène à quelques interrogations. En effet, on peut se demander si l'échelle d'évaluation était adaptée ou si le bien-être des patients traités par Sativex® est lié à l'effet anti-spastique du médicament ou à des propriétés autres telles qu'anxiolytiques ou euphorisantes.

1.6.4 Epidiolex® (cannabidiol) (32)



Figure 25 : Epidiolex® (38)

1.6.4.1 Forme galénique

Solution buvable contenant 100 mg de cannabidiol par ml.

1.6.4.2 Législation

L'Epidiolex® est disponible en France depuis 2017 suite à l'obtention d'une Autorisation du Mise sur le Marché (AMM) via à une demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn).

Il appartient à la classe des stupéfiants, sa prescription et sa dispensation sont donc soumises à des règles strictes :

- Prescription initiale hospitalière et réservée à certains spécialistes : neurologues et médecins spécialistes en médecine physique et de réadaptation,
- Prescription limitée à 28 jours,
- Prescription sur ordonnance sécurisée, nombre d'unités de prise et dosage, inscrits en toutes lettres manuellement ou informatiquement,
- Délai de 3 jours pour la présentation de l'ordonnance,
- Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur.

1.6.4.3 Indications

Traitement adjuvant des convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD) en association avec du clobazam, chez les patients de 2 ans et plus, en cas d'échec des traitements antérieurs.

L'Epidiolex® se prescrit en association à au moins un traitement antiépileptique indiqué dans le syndrome de Lennox-Gastaut (notamment valproate, felbamate, lamotrigine, rufinamide, topiramate) ou le syndrome de Dravet (notamment stiripentol).

1.6.4.4 Posologie

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg par kilogramme de poids corporel, administrée deux fois par jour.

Après une semaine, la dose doit être augmentée à une dose d'entretien de 5 mg / kg deux fois par jour. En fonction de la réponse individuelle et de la tolérance du médicament, le médecin peut augmenter progressivement la dose jusqu'à un maximum de 10 mg / kg deux fois par jour.

1.6.4.5 Contre-indications

Absolues : allergie à l'huile de sésame, au dronabinol ou au chanvre, grossesse ou allaitement, personne de moins de 18 ans, antécédent d'épisode psychotique.

Relatives : antécédents cardiaques (trouble du rythme, angine de poitrine) ou psychiatriques (dépression, maladie bipolaire).

1.6.4.6 Interactions médicamenteuses

Alcool, cannabis, amphétamine, cocaïne, agents sympatho-mimétiques, atropine, scopolamine, agents anticholinergiques, antidépresseurs tricycliques, dépresseurs du SNC, disulfiram, fluoxétine, théophylline.

1.6.4.7 Effets indésirables

Ils disparaissent souvent en quelques jours.

Sur le plan général : asthénie, érythème facial.

Sur le plan neurologique : instabilité, étourdissements, somnolence, confusion, hallucinations.

Sur le plan psychiatrique : euphorie, anxiété, paranoïa, troubles de la personnalité.

Sur le plan cardiologique : tachycardie.

Sur le plan digestif : nausées, vomissements, douleur abdominale.

Une étude réalisée par GW Research au Royaume-Uni, incluant 30 volontaires sains recevant 750 mg d'Epidiolex® deux fois par jour pendant 4 semaines puis pendant 2

semaines soit 750 mg de CBD soit un placebo, a permis de ne constater aucun syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Toutefois l'effectif réduit de cet échantillon ayant permis de réaliser cette étude est très restreint, les résultats sont donc à interpréter avec prudence. (34)

L'arrêt du cannabidiol ne provoque pas de syndrome de sevrage.

1.6.4.8 Précautions d'emploi

Convulsions, syndrome de sevrage, troubles cardiaques, troubles psychiatriques, association à d'autres médicaments agissant sur le SNC, conduite de véhicules ou utilisation de machines, patients consommateurs de drogues et/ou d'alcool, grossesse, allaitement, personnes âgées (diminuer la posologie).

1.6.5 Fleurs de chanvre médicinales (35)



Figure 26 : Fleurs de chanvre médicinales. (35)

1.6.5.1 Forme galénique

Il existe cinq variétés de fleurs commercialisées. Elles sont administrées par ingestion pour une action longue ou par vaporisation pour une action rapide et brève :

- Sativa Bedrocan : 22% THC et <1% CBD, soit environ 110 mg de THC et 5 mg de CBD pour 0,5 gr de fleur
- Sativa Bedrobinol flos : 13,5% THC et <1% CBD
- Sativa Bediol flos : 6,3% THC et 8% CBD
- Indica Bedica flos : 14% THC et <1% CBD
- Bedrolite flos : 0.4% THC et 9% CBD

Elles se conservent au réfrigérateur et sont conditionnées en pot ou en sachet de 5 grammes.

1.6.5.2 Législation

Seuls les produits Bedrocan®, cultivés à la demande du ministère de la santé néerlandais, sont actuellement disponibles pour les citoyens européens. Cependant, ces produits ne sont pas reconnus comme des spécialités pharmaceutiques en France, faute d'Autorisation de Mise sur le Marché ou d'Autorisation Temporaire d'Utilisation.

Une demande de licence d'importation reste possible sous prescription médicale, dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte, d'une préparation magistrale ou de produit dérivé du chanvre en vente libre contenant moins de 0,2% de THC.

1.6.5.3 Indications

- Stimulation de l'appétit, lutte contre les nausées, amélioration du confort de vie chez les patients traités par chimiothérapie (cancer, VIH, VHC).
- Crampes et spasmes musculaires provoqués par la sclérose en plaques ou des atteintes de la moelle épinière.
- Douleurs chroniques, particulièrement en rapport avec le système nerveux ou provoquées par une détérioration des nerfs.
- Glaucome résistant à une thérapie.
- Syndrome de Gilles de la Tourette.

1.6.5.4 Posologie

0.5 à 3 grammes de fleurs /jour avec titrage progressif, soit THC : 0,1 à 10 mg/kg/j et CBD : 0,1 à 5mg/kg/j.

Posologie moyenne 2gr/ jour de fleurs.

1.6.5.5 Contre-indications

En cas d'épilepsie, d'anxiété ou de troubles psychotiques, les variétés à haut ratio THC/CBD sont contre indiquées et seuls Bediol® ou mieux Bedrolite® peuvent éventuellement être utilisées.

1.7 Expérimentation en France (39) (40) (41)

Le cannabis thérapeutique bien que très répandu au niveau mondial et européen, reste très limité en France avec des règles de prescriptions strictes et exceptionnelles. Toutefois, il fait actuellement l'objet de l'actualité médicale française du fait qu'un comité d'experts de L'Agence Nationale de la Santé et du Médicament a validé en juillet 2019, son utilisation sur le territoire français au terme d'une expérimentation ; projet validé par l'Assemblée nationale le 25 octobre 2019.

Elle n'aura pas pour but de montrer l'efficacité ou non du cannabis dans le traitement de maladies ou de symptômes puisque les experts et l'ANSM sont partis du principe que le cannabis pouvait être efficace dans certains symptômes de certaines pathologies.

L'évaluation de celle-ci permettra ainsi de voir si la mise à disposition du cannabis à usage médical pourra être ensuite généralisée

Enfin, cette expérimentation, devrait inclure 3000 patients et débuter en janvier 2021 pour une durée de 2 ans, dans les situations suivantes :

- Traitement de la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques (SEP) ou de séquelles d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC),
- Épilepsie rebelle aux traitements anti-épileptiques,
- Soins de support en cancérologie et soins palliatifs,
- Traitement de la douleur chronique.

1.7.1 Quels sont les patients éligibles à l'expérimentation ?

Ces 3000 patients seront recrutés selon leurs pathologies, si un traitement dérivé des phyto-cannabinoïdes peut apporter une amélioration clinique de leurs symptômes, à savoir : une spasticité douloureuse secondaire à une sclérose en plaques ou séquellaire d'un AVC, une épilepsie rebelle aux traitements anti-épileptiques, s'ils souffrent de douleurs neuropathiques ou nécessitent des soins de support dans un contexte oncologique.

1.7.2 Qui prescrira le cannabis thérapeutique ?

L'expérimentation sera menée dans plusieurs centres hospitaliers, en particulier des centres de référence pour les pathologies concernées.

La liste des centres de référence sélectionnés est en cours de finalisation.

Les centres de référence non sélectionnés pourront adresser leurs patients aux centres de référence participants.

Les patients qui souhaitent faire partie de l'expérimentation devront en parler à leur médecin traitant ou au spécialiste qui les suit qui devra prendre alors contact avec un centre de référence.

Seuls les médecins spécialistes volontaires et formés au préalable sur des plateformes d'e-learning (durée 3 heures 30 minutes) et exerçant dans des centres et

structures de référence pluridisciplinaires (épilepsie, oncologie, soins palliatifs...) seront autorisés à réaliser la prescription initiale.

Une double entrée dans l'expérimentation (hôpital / ville) sera toutefois possible : les médecins libéraux (qui n'exercent pas à l'hôpital), pourront ainsi adresser leurs patients répondant aux critères d'inclusion aux centres/structures de référence hospitaliers volontaires prenant en charge une des 5 indications retenues.

Le médecin généraliste (également suite à la formation obligatoire) pourra éventuellement renouveler la prescription.

Le cannabis médical et ses produits dérivés seront prescrits sur une ordonnance sécurisée.

Le suivi des patients sera réalisé grâce à un registre électronique.

1.7.3 Sous quelle forme galénique ?

L'ANSM s'est prononcée en faveur de modalités d'administration assez larges de ces deux phyto-cannabinoïdes que sont le THC et le CBD, en gélule, solution buvable, sous la forme de fleurs séchées, d'huiles et éventuellement de tisanes.

1.7.4 Qui fournira le cannabis thérapeutique ?

Les patients devront se fournir en pharmacie hospitalière pour la première délivrance, puis pourront renouveler leurs traitements en pharmacie de ville.

Le pharmacien devra également avoir bénéficié de la formation obligatoire au préalable.

Les médicaments à base de cannabis thérapeutique seront stockés dans des coffres fermés à clé comme le prévoit la réglementation des stupéfiants.

1.7.5 D'où proviendra le cannabis thérapeutique ?

Il a été dit dans un premier temps, que faute de filières de production française, les produits viendront de l'exportation depuis les pays étrangers, probablement du Canada et du Portugal.

Finalement, les fournisseurs seront sélectionnés par l'ANSM sur la base du cahier des charges qui sera publié sur le site Internet de l'ANSM après la publication du décret ministériel autorisant le début de l'expérimentation.

Les médicaments seront distribués sur tout le territoire, sous la responsabilité de laboratoires français.

1.7.6 Quel en sera son prix pour les patients ?

Il serait gratuit pour les patients inclus dans l'expérimentation, et ce, pendant la totalité de cette dernière.

2 ARTICLE

Connaissances et croyances, évaluation des facteurs favorisants et freins à une prescription future de cannabis thérapeutique en médecine générale en Moselle, en 2020.

2.1 INTRODUCTION

Comme nous l'avons vu précédemment, l'usage du cannabis médical, très répandu en Europe et à travers le monde, deviendra prochainement monnaie courante en France du fait de l'expérimentation du cannabis thérapeutique devant débiter courant janvier 2021. Rappelons qu'elle prévoit d'inclure 3000 patients et qu'elle devrait se dérouler sur une période de 2 ans.

Actuellement, seuls deux médicaments à base de cannabinoïdes sont disponibles sur le territoire français : le Marinol® et l'Epidiolex® mais leur utilisation reste limitée de par leurs difficultés de prescription à savoir : demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation, prescription initiale hospitalière et réservée à certains spécialistes (neurologues et médecins spécialistes en médecine physique et de réadaptation), prescription limitée à 28 jours, sur ordonnance sécurisée, avec nombre d'unités de prise et dosage, inscrits en toutes lettres manuellement ou informatiquement, et délai de 3 jours pour la présentation de l'ordonnance avec chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur.

Les pays limitrophes de la Moselle, tels que l'Allemagne et le Luxembourg ont quant à eux autorisé l'utilisation du cannabis thérapeutique hors milieu hospitalier depuis respectivement 2016 et 2018 et bon nombre de prescripteurs sont des médecins généralistes. En effet, sur les 250 médecins luxembourgeois ayant reçu une formation leur permettant d'accéder à la prescription de cannabis thérapeutique, deux tiers d'entre eux sont des médecins généralistes tandis qu'en Allemagne, ils ne représentent que 20% des prescriptions de cannabis thérapeutique. (1) (2)

Les études concernant l'appréhension du cannabis thérapeutique par les médecins généralistes sont peu nombreuses. Parmi elles, on peut citer une étude descriptive réalisée en 2017 en Irlande sur l'attitude de ses médecins généralistes concernant le cannabis récréatif et thérapeutique, selon la base de données de l'Irish College Of General Practitioner (ICGP). Les médecins généralistes étaient invités à répondre à une enquête en ligne de façon anonyme. Le taux de réponse était de 15%.

Parmi les répondants, plus de la moitié n'ont pas soutenu la décriminalisation du cannabis récréatif (56,8%) et 58,6% ont soutenu la légalisation du cannabis à ses fins médicales. Concernant le cannabis thérapeutique, un pourcentage plus élevé de ceux qui étaient formés en addictologie étaient d'accord / fortement d'accord pour que le cannabis soit légalisé à des fins médicales ($p = 0,003$). Plus de 60% étaient d'accord pour dire que le cannabis peut jouer un rôle dans les soins palliatifs, la gestion de la douleur et le traitement de la sclérose en plaques (SEP). (42)

On retrouve également une étude transversale similaire, réalisée en Australie, en 2017, visant à examiner les connaissances et les attitudes des médecins généralistes australiens à l'égard du cannabis médicinal, y compris la demande des patients, les

perceptions des médecins généralistes concernant les effets thérapeutiques et les dommages potentiels, les connaissances perçues et la volonté de prescrire, et incluant 640 médecins généralistes participant à des séminaires éducatifs sur plusieurs thèmes dans cinq grandes villes australiennes entre août et novembre 2017 (avec un taux de réponse de l'enquête de 37%) montre que la majorité des médecins généralistes (61,5%) ont signalé une ou plusieurs demandes de renseignements des patients sur le cannabis médicinal au cours des trois derniers mois.

La plupart estime que leurs propres connaissances sont insuffisantes et seulement 28,8% se sentent à l'aise pour discuter du cannabis médicinal avec les patients.

Plus de la moitié (56,5%) ont soutenu la prescription par des médecins généralistes qualifiés indépendamment des spécialistes notamment dans la prise en charge de la douleur cancéreuse, les soins palliatifs et l'épilepsie, et à un plus faible niveau pour la dépression et l'anxiété.

Ces résultats mettent en évidence la nécessité d'améliorer la formation des médecins généralistes concernant le cannabis thérapeutique. (43)

Il n'existe en France, aucune étude concernant l'opinion des médecins généralistes sur l'utilisation du cannabis thérapeutique.

Dans ce contexte actuel, il m'a semblé intéressant de recueillir l'attitude favorable ou défavorable des médecins généralistes de Moselle concernant l'utilisation du cannabis à visée médicale et sa prescription en médecine de ville, puisque certains de leurs patients français et frontaliers, bénéficiant également de soins à l'étranger, s'en font prescrire et que cette prescription sera probablement relayée par les médecins généralistes français à la fin de l'expérimentation proposée par le Ministère de la Santé.

L'objectif principal de cette étude est de définir si les médecins généralistes mosellans sont favorables ou non au cannabis thérapeutique.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer leur état de connaissance sur le sujet et leur désir de formation et de définir les facteurs influençant et les freins à la prescription de cannabis thérapeutique.

2.2 MATERIEL ET METHODE

2.2.1 Design de l'étude

2.2.1.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle transversale à visée descriptive et comparative, monocentrique et réalisée par questionnaire anonyme informatisé, standardisé ; portant sur l'opinion, les connaissances et les croyances des médecins généralistes de Moselle sur le cannabis thérapeutique, ainsi que sur l'évaluation de leurs motivations et réticences à sa prescription future.

2.2.1.2 Localisation

Cette étude s'est déroulée au sein du Département de la Moselle (57).

2.2.1.3 Période

Elle s'est déroulée pendant la période du 02 mars 2020 au 31 mai 2020.

2.2.2 Population étudiée

2.2.2.1 Critères d'inclusion

La population étudiée est composée d'internes et médecins généralistes hommes et femmes, thésés ou non, en activité, retraités ou en invalidité, installés ou remplaçants, exerçants en cabinet de ville, seul, en groupe ou dans une structure pluri-disciplinaire sur le territoire mosellan.

2.2.2.2 Critères d'exclusion

Sont exclus les étudiants externes, ou internes non-remplaçants.

2.2.3 Description des données

2.2.3.1 Création d'un auto-questionnaire anonyme

Le recueil des données s'est effectué par un auto-questionnaire anonyme mis à disposition via la plateforme Google Forms.

2.2.3.2 Diffusion du questionnaire

Ce questionnaire a été diffusé par e-mail, par le Dr BERGER Philippe, Secrétaire général du Conseil de l'Ordre National des Médecins de Moselle, aux 1040 médecins généralistes de Moselle inscrits à l'Ordre National des Médecins de Moselle en 2020 et dont l'adresse e-mail était connue.

2.2.3.3 Recueil des données

Les données ont été recueillies de façon prospective et anonyme par un seul investigateur.

2.2.3.4 Éthique

Cette étude s'inscrit hors de la Loi Jardé de mars 2012 (décret 2012-300). Elle ne relève donc pas d'un Comité de Protection des Personnes.

2.2.3.5 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de définir si les médecins généralistes mosellans sont favorables ou non au cannabis thérapeutique.

2.2.3.6 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'état de connaissance des médecins généralistes mosellans sur le cannabis thérapeutique, leur désir de formation à ce sujet et de définir les facteurs influençant et les freins à la prescription de cannabis thérapeutique.

2.2.3.7 Analyses statistiques

Les données ont ensuite été confiées à l'équipe du SESSTIM UMR1252 et en particulier, à Monsieur DI BEO Vincent, statisticien et ingénieur d'études à l'INSERM de Marseille.

Le logiciel d'analyse statistique utilisé est SAS version 9.4.

Dans un premier temps une analyse descriptive a été réalisée. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et comparées à l'aide du test du Chi² ou Fischer exact test comme approprié.

Le risque alpha était de 5% pour toutes les analyses. L'Odds ratio était calculé avec un intervalle de confiance à 95%.

Après analyse univariée, puis des tris croisés, une régression logistique multivariée a été réalisée afin de déterminer les facteurs influençant le médecin interrogé à désigner le fait qu'il a dans sa patientèle un ou plusieurs patients à qui il proposerait, s'il le pouvait, du cannabis thérapeutique.

2.3 RESULTATS

2.3.1 Effectif de l'échantillon

Sur les 1040 questionnaires envoyés, 126 questionnaires exploitables ont été recueillis. On obtient un taux de réponse de 12,11%.

2.3.2 Caractéristiques démographiques de l'échantillon

Les données démographiques sont décrites dans les tableaux 1 « Description des caractéristiques des médecins généralistes de l'enquête en Moselle et en France ».

Dans l'échantillon recueilli, 57,1% des répondants sont des femmes et 42,9% des hommes.

Ils sont pour la plupart âgés de 30 à 39 ans (49,2% de l'échantillon).

Ils exercent majoritairement en milieu semi-urbain (46,8%) et pour la majorité d'entre eux en cabinet médical de groupe (46,8%).

2.3.3 Avis concernant la prescription de cannabis thérapeutique

Les réponses au questionnaire sont répertoriées dans le tableau 2 « Opinions, connaissances et croyances, désir de formation, motivations et freins à la prescription de cannabis thérapeutique des médecins généralistes de Moselle ».

Sur les 126 médecins généralistes interrogés, 112 (89%) sont favorables au cannabis thérapeutique, et 89 (71%) déclarent avoir des patients à qui ils proposeraient s'ils le pouvaient du cannabis thérapeutique.

D'ailleurs 82 des répondants (soit 65%) déclarent déjà avoir évoqué le cannabis thérapeutique lors d'une consultation médicale avec un patient.

De plus, 96 % des médecins généralistes interrogés pensent que le cannabis a un avenir thérapeutique :

- 57 % (72 des MG interrogés) en milieu hospitalier,
- 69% (87) en médecine de spécialité,
- Et 70% (88) en médecine générale.

Quant à l'éventuelle possibilité de prescription du cannabis thérapeutique par les médecins généralistes en cabinet de ville, 72 médecins, soit 57% des répondants seraient prêts à prescrire du cannabis thérapeutique s'ils y étaient autorisés.

2.3.4 État des connaissances

Les réponses au questionnaire sont répertoriées dans le tableau 2 « Opinions, connaissances et croyances, désir de formation, motivations et freins à la prescription de cannabis thérapeutique des médecins généralistes de Moselle ».

Concernant les connaissances sur le cannabis thérapeutique :

- 35% des médecins interrogés savent que l'effet psychoactif de la plante est dû au THC qu'elle contient.
- 47 % des répondants déclarent méconnaître les molécules issues du cannabis thérapeutique utilisées à visée médicale.
- 82% des médecins interrogés déclarent ne connaître aucun médicament à base de cannabis.
- D'ailleurs, 77% des répondants pensent qu'aucune molécule n'est commercialisée en France. Ils sont 13% (16) à penser que le Sativex® l'est alors qu'il ne l'est pas. Ils ne sont que 2% (2) à avoir connaissance de la commercialisation du Marinol® et de l'Epidiolex® en France. Seuls 3% (4) des médecins généralistes interrogés connaissent la disponibilité du Marinol® et 2% (2) de l'Epidiolex® en France.

Ces professionnels de santé y voient essentiellement un enjeu thérapeutique dans la prise en charge de la douleur (95% des médecins interrogés), le traitement de la SEP à visée anti-spastique (52%), mais également à visée anti-dépresseur (44%) et anti-émétique (35%).

Ils sont moins nombreux à croire en ses propriétés orexigènes en soins de support VIH et oncologie (26%) et anti-épileptique (17%) pour lesquels pourtant, le cannabis sera prochainement à l'étude en France.

2.3.5 Désir de formation

La grande majorité (119, soit 94%) pensent qu'une formation médicale spécifique serait utile pour la prescription de cannabinoïdes.

On constate cependant que peu de médecins généralistes (7 (6%)) déclarent avoir reçu une formation concernant le cannabis thérapeutique. Or parmi ces 119 médecins n'ayant jamais reçu de formation spécifique, 91% (109/119) souhaiteraient en bénéficier.

Dans le groupe des 89 médecins ayants des patients à qui ils seraient susceptibles de proposer du cannabis thérapeutique, 85 soit 96% d'entre eux déclarent ne jamais avoir eu de formation spécifique alors que tous (100%) souhaiteraient pouvoir en bénéficier. Les 4 médecins ayant déjà participé à des formations voudraient des informations complémentaires (tableaux 3 et 4).

2.3.6 Facteurs influençant la prescription de cannabis thérapeutique

Les analyses statistiques étudiant les facteurs influençant la prescription de cannabis thérapeutique par tris croisés et régression logistique sont respectivement répertoriées dans les tableaux 3 et 4.

On note que le sexe et la plupart des variables à propos de la connaissance du cannabis thérapeutique (à un risque fixé de 5%), n'influencent pas particulièrement le fait de vouloir ou non proposer du cannabis thérapeutique à leurs patients.

Si on effectue un regroupement de médecins généralistes ayant moins de 40 ans et un autre groupe de médecins ayant 40 ans et plus, on ne note pas de différence statistiquement significative concernant le souhait de prescription de cannabis thérapeutique ou non.

Pourtant, les médecins généralistes de 60 ans et plus ont une probabilité réduite de 78% (OR [95% IC] = 0,22 [0,07-0,72] ; p-valeur = 0,012) de vouloir proposer du cannabis thérapeutique à leurs patients que leurs confrères de moins de 60 ans.

Les médecins généralistes exerçant en cabinet de groupe ont une probabilité 3,17 fois plus élevée (OR [95% IC] = 3,17 [1,26-7,95] ; p-valeur = 0,014) par rapport aux autres médecins généralistes (interne, médecin généraliste exerçant dans une structure pluridisciplinaire, médecin généraliste exerçant seul, médecin généraliste remplaçant) de vouloir proposer par la suite du cannabis thérapeutique à leurs patients.

2.3.7 Freins à la prescription

Les médecins généralistes inclus dans l'analyse évoquent toutefois des possibles freins à la prescription de cannabis thérapeutique à leurs patients, notamment le risque de dérives (73 % d'entre eux), la banalisation / hausse de la consommation du cannabis (56%), le risque de dépendance (44%) et les effets secondaires psychoactifs (44%).

2.4 DISCUSSION

Dans cette étude, la surreprésentation des jeunes médecins généralistes dans l'enquête Moselle est en partie expliquée par :

- les 16.7% des médecins généralistes remplaçants qui n'est pas représenté au niveau national ; on imagine que les remplaçants sont pour la plupart en début de carrière donc jeunes.
- la passation du questionnaire au format numérique.

La surreprésentation des femmes médecins généralistes dans l'enquête Moselle est expliquée en partie par la féminisation des médecins généralistes (les jeunes médecins généralistes sont d'avantage des femmes) et on a vu que les jeunes étaient surreprésentés dans cette enquête.

Cette surreprésentation de jeunes médecins généralistes et de médecins généralistes de sexe féminin par rapport à la population des médecins généralistes en France engendre un biais dans l'interprétation des résultats.

On note par ailleurs un biais de déclaration puisque cette enquête a été menée par le recueil d'auto-questionnaire où les médecins généralistes ont été conviés à répondre de façon subjective.

On imagine également que les répondants au questionnaire sont davantage favorables au cannabis thérapeutique (plus sensible au sujet), ce qui entrainerait une surreprésentativité par rapport à la population des médecins généralistes français.

Il découle de cette enquête que les médecins de 60 ans et plus sont moins favorables à la prescription de cannabis thérapeutique. Or il s'agit d'une minorité des sujets interrogés (13,5%). De plus, il est très probable que lors de l'instauration du cannabis médical en cabinet de médecine générale, ils ne soient pour la plupart, plus en activité.

Comparativement à l'étude irlandaise mentionnée précédemment (42), dont rappelons que le taux de réponse était de 15%, et sous réserve d'une étude complémentaire, les médecins généralistes mosellans interrogés, semblent plus réfractaires au cannabis récréatif et plus favorables au cannabis thérapeutique que leurs confrères irlandais.

Si en Australie, seulement 28,8% des médecins généralistes interrogés (taux de réponse de 37%) se disent à l'aise dans le fait d'évoquer le cannabis thérapeutique en consultation avec leur patient (43), en Moselle, le faible niveau de connaissance des professionnels de santé ne semble pas influencer sur le fait d'évoquer le cannabis thérapeutique lors d'une consultation médicale puisque 82 médecins généralistes (65%) ayant répondu au questionnaire, ont répondu oui à la question « Avez-vous déjà évoqué la question du cannabis thérapeutique avec un de vos patients en consultation ? ».

Par ailleurs on note que la plupart des médecins généralistes interrogés semblent intéressés et en demande de formation sur le cannabis thérapeutique, d'autant que la quasi-totalité soutient qu'une formation médicale spécifique soit utile pour la prescription de cannabinoïdes.

Enfin, on note que la plupart des variables à propos de la connaissance du cannabis thérapeutique (à un risque fixé de 5%), n'influencent pas particulièrement le fait de vouloir ou non proposer du cannabis thérapeutique à leurs patients. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que la quasi-totalité des médecins généralistes ne sont pas formés concernant le cannabis thérapeutique.

En conclusion, il semble donc primordial de multiplier les formations concernant les bonnes pratiques de prescription du cannabis thérapeutique chez les médecins généralistes demandeurs, afin de limiter des prescriptions déraisonnées

Finalement, cette étude comporte plusieurs biais constituant une limite à la généralisation de cette enquête à l'échelle du département de la Moselle et du territoire français du fait de biais pouvant erroner les résultats, à savoir :

- La surreprésentativité des médecins généralistes jeunes ou de sexe féminin par rapport à la population des médecins généralistes en Moselle et en France,
- Le faible effectif de l'étude réalisé,
- La subjectivité des réponses du fait d'un auto-questionnaire

- Le fait que l'on puisse supposer que les répondants à l'enquête sont probablement plus favorables au cannabis thérapeutique que les non-répondants.

2.5 CONCLUSION

En conclusion, le projet du protocole d'expérimentation française sur cannabis thérapeutique prévu pour janvier 2021, aura pour but d'exploiter les propriétés médicinales du cannabis thérapeutique dans quatre indications précises :

- Prise en charge de la spasticité douloureuse, secondaire à une sclérose en plaques ou séquellaire d'un AVC,
- Épilepsie rebelle aux traitements anti-épileptiques,
- Patients souffrants de douleurs neuropathiques,
- Les patients nécessitant des soins de support dans un contexte oncologique.

A ce jour, seuls deux médicaments à base de cannabinoïdes sont disponibles en France, sous réserve d'une ATU : le Marinol® et l'Epidiolex® ; le Sativex® ayant une AMM dans la prise en charge de la spasticité douloureuse de la SEP mais n'étant pas commercialisé.

On imagine qu'au terme de cette expérimentation, et qu'au vu de la banalisation et de l'utilisation de plus en plus répandue à travers l'Europe et le Monde du cannabis thérapeutique ; la situation en France pourrait se simplifier et impliquer d'avantage les médecins généralistes dans la prescription, comme le font ses pays voisins.

Le but de cette thèse est finalement de recueillir les connaissances des médecins généralistes sur le cannabis thérapeutique ainsi que leurs opinions et appréhensions concernant une prescription future.

L'objectif principal de cette étude est de définir si les médecins généralistes mosellans sont favorables ou non au cannabis thérapeutique.

Sous réserve d'étude complémentaire comparative, la très grande majorité des médecins généralistes mosellans interrogés se montrent finalement favorable au cannabis thérapeutique à 89% et la plupart des répondants affirment qu'ils voudraient, pour la plupart, en proposer à leurs patients (71%).

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'état de connaissance des médecins généralistes mosellans sur le cannabis thérapeutique, leur désir de formation à ce sujet et de définir les facteurs influençant et les freins à la prescription de cannabis thérapeutique.

Cette étude montre que seule une minorité des médecins généralistes interrogés possède des connaissances sur le cannabis thérapeutique et qu'ils sont peu nombreux à déclarer avoir reçu une formation sur ce sujet.

Pourtant, on note que la plupart des médecins semblent intéressées à acquérir des connaissances sur le cannabis thérapeutique, d'autant que la quasi-totalité soutient qu'une formation médicale spécifique soit utile pour la prescription de cannabinoïdes, et de surcroît qu'ils sont 44 médecins à avoir connaissance qu'un de leurs patients au moins consomme du cannabis pour ses vertus thérapeutiques.

Selon cette étude, le fait d'exercer en cabinet de groupe influe positivement le désir de proposer du cannabis thérapeutique à ses patients.

Pour autant, le sexe, les connaissances, l'âge et le fait d'exercer en milieu rural, urbain ou semi-urbain n'interviennent pas dans les facteurs influençants.

Parmi les freins évoqués à la prescription de cannabis thérapeutique, on retrouve essentiellement le risque de dérives, la banalisation / hausse de la consommation du cannabis, le risque de dépendance et les effets secondaires psychoactifs. On note pourtant que nombre de freins évoqués n'influent pas de manière significative sur le désir de proposer ou non du cannabis thérapeutique à ses patients.

Au final, les médecins généralistes mosellans semblent très favorables au cannabis thérapeutique malgré leur manque de connaissance en la matière et semblent demandeurs d'une formation spécifique pour la prescription de cannabinoïdes.

Bibliographie

- (1) RTL. (2019, avril 18). 250 médecins peuvent prescrire du cannabis médical. Consulté le 15 décembre 2019, à l'adresse <https://5minutes.rtl.lu/actu/luxembourg/a/1335824.html>
- (2) Lezaun, C. (2019, mai 24). Le marché du cannabis médical allemand en chiffres. Consulté le 15 décembre 2019, à l'adresse <https://www.newsweed.fr/chiffres-marche-cannabis-medical-allemand/>
- (3) Wikipedia contributors. Cannabis sativa. Consulté le 3 avril 2020, à l'adresse https://fr.wikipedia.org/wiki/Cannabis_sativa
- (4) Martinez, A. (2019, août 23). Différences entre le chanvre et le cannabis. Consulté le 3 avril 2020, à l'adresse <https://pevgrow.com/blog/fr/differences-entre-le-chanvre-et-le-cannabis/>
- (5) Dr. med. Franjo Grotenhermen. (2009). *Cannabis en Médecine* (Indica éd.). Clamecy, France : Dr. med. Franjo Grotenhermen.
- (6) Riviere, J. (2013, juin 7). Le cannabis thérapeutique bientôt prescrit par les médecins français? Consulté le 6 avril 2020, à l'adresse https://www.vidal.fr/actualites/13168/le_cannabis_therapeutique_bientot_prescrit_par_les_medecins_francais/
- (7) Histoire du cannabis. (2017, février 4). Consulté le 3 avril 2020, à l'adresse <https://www.culture-cannabis.com/cannabis/histoire>
- (8) M. (2019, décembre 13). Cannabis Britannica: The Rise and Demise of a Victorian England Wonder-Drug. Consulté le 3 avril 2020, à l'adresse <https://brewminate.com/cannabis-britannica-the-rise-and-demise-of-a-victorian-england-wonder-drug/>
- (9) J. (2018, mars 1). L'histoire du cannabis... Consulté le 3 avril 2020, à l'adresse <https://www.hexagonevert.fr/lhistoire-cannabis-medical/>
- (10) HEALTH A-Z & MARIJUANA NEWS. (2016, 6 juin). Top 5 Cannabinoids - What are They ? What do they Do ? Consulté le 18 août 2020, à l'adresse <https://420evaluationsonline.com/health-and-news/top-5-cannabinoids---what-are-they--what-do-they-do>
- (11) Wikipedia contributors. (2019, novembre 7). Tétrahydrocannabinol. Consulté le 6 avril 2020, à l'adresse <https://fr.wikipedia.org/wiki/T%C3%A9trahydrocannabinol>
- (12) Canada, S. (2019, avril 26). Cannabis et le cerveau : Renseignez-vous sur les faits - Canada.ca. Consulté le 6 avril 2020, à l'adresse <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues->

medicaments/cannabis/ressources/cannabis-cerveau-renseignez-vous-faits.html

- (13) Nathalie Szapiro-Manoukian, S. (2017, octobre 8). Le cannabis et les consommateurs ont changé. Consulté le 9 avril 2020, à l'adresse <https://sante.lefigaro.fr/article/le-cannabis-et-les-consommateurs-ont-change/>
- (14) Wikipedia contributors. (2020b, mars 21). Cannabidiol. Consulté le 6 avril 2020, à l'adresse <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cannabidiol>
- (15) Alchimia Grow Shop. (2017, 17 février). Les propriétés médicales du CBD. Consulté le 18 août 2020, à l'adresse <https://www.alchimiaweb.com/blogfr/proprietes-medicales-cbd/>
- (16) Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, Abate M, Faggiana G, Proto MC, Fiore D, Laezza C, Bifulco M. (2017, juillet). Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. - PubMed - NCBI. Consulté le 6 avril 2020, à l'adresse <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28232276>
- (17) K. (2019a, juillet 10). Le Cannabidiol et ses Usages Thérapeutiques | Kalapa Clinic. Consulté à l'adresse <https://www.kalapa-clinic.com/fr/cannabidiol/>
- (18) Ethan B Russo. (2011, août 1). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Consulté le 6 avril 2020, à l'adresse <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3165946/>
- (19) Newsweed. (2020, 3 février). Les différences entre THC et CBD. Consulté le 18 août 2020, à l'adresse <https://www.newsweed.fr/cannabis/differences-thc-cbd/>
- (20) Laurent Venance, Raphael Maldonado et Olivier Manzoni. (2017, octobre 3). Le système endocannabinoïde central. Consulté le 7 avril 2020, à l'adresse <https://www.norml.fr/sante-prevention-rdr/le-systeme-endocannabinoïdes/>
- (21) Scherma, M. (2018, juillet 26). Brain activity of anandamide: a rewarding bliss? Consulté le 6 avril 2020, à l'adresse https://www.nature.com/articles/s41401-018-0075-x?error=cookies_not_supported&code=2f819a04-f07f-4854-a59d-22337a90b8d9
- (22) K. (2019b, juillet 10). Récepteurs Cannabinoïdes | Kalapa Clinic. Consulté le 8 avril 2020, à l'adresse <https://www.kalapa-clinic.com/fr/recepteurs-cannabinoïdes/>

- (23) Venance, L. (2020, avril 6). Le système endocannabinoïde central. Consulté le 6 avril 2020, à l'adresse <https://www.erudit.org/fr/revues/ms/2004-v20-n1-ms679/007520ar/>
- (24) Surlife CBD. (2018, 1 décembre). What is the Endocannabinoid System. Consulté le 6 juin 2020, à l'adresse <https://surelifecbd.com/endocannabinoid-system/>
- (25) Yang KH, Isaev D, Morales M, Petroianu G, Galadari S and Oz M. The effect of Delta9-tetrahydrocannabinol on 5-HT₃ receptors depends on the current density. *Neuroscience*. 2010; 171: 40-9.
- (26) Giorgi, Valeria & Bongiovanni, Sara & Atzeni, Fabiola & Marotto, Daniela & Salaffi, Fausto & Sarzi-Puttini, Piercarlo. (2020). Adding medical cannabis to standard analgesic treatment for fibromyalgia: a prospective observational study. *Clinical and experimental rheumatology*. 38 Suppl 123. 53-59.
- (27) Santé Canada. (2018, octobre). RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ : Le cannabis (marijuana, marijuana) et les cannabinoïdes Plante séchée ou fraîche et huile destinées à l'administration par ingestion ou par d'autres moyens. Consulté le 7 avril 2020, à l'adresse <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids-fra.pdf>
- (28) Noyes et coll. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1975, 18 : p.84-89
- (29) 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.
- (30) Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD009464.
- (31) Chow R, Valdez C, Chow N, Zhang D, Im J, Sodhi E, Lock M. (2020, janvier 8). Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting-a systematic review and meta-analysis. - PubMed - NCBI. Consulté le 8 avril 2020, à l'adresse <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31916006>
- (32) RCP Européen Epidyolex®. (2020, février 14). Epidyolex®. Consulté le 7 avril 2020, à l'adresse <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
- (33) HAS Haute Autorité De Santé (2014, octobre, 22). Commission de transparence Sativex®. Consulté le 8 avril 2020, à l'adresse

https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf

- (34) CHUM (CHU Montréal). (2015, janvier). Les cannabinoïdes pour soulager la douleur. Consulté le 10 avril 2020, à l'adresse <https://www.chumontreal.qc.ca/sites/default/files/2018-06/22-2-les-cannabinoïdes.pdf>
- (35) Spécialités pharmaceutiques. (2017, décembre 1). Consulté le 9 avril 2020, à l'adresse <https://www.norml.fr/sante-prevention-rdr/portail-professionnels-de-sante/specialites-pharmaceutiques/>
- (36) Agence Nationale de Santé et du Médicament, A. (2014, mai 27). RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT SATIVEX®. Consulté le 9 avril 2020, à l'adresse <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242579.htm>
- (37) FREIDEL M, TIEL-WILCK K, SCHREIBER H, PRECHTL A, ESSNER U, LANG M, « Drug-resistant MS spasticity treatment with SATIVEX(®) add-on and driving ability. ». Consulté le 10 avril 2020 à l'adresse <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208898>
- (38) Bernard, A. (2020, avril 8). Etats-Unis : l'Epidiolex® n'est plus une substance contrôlée. Consulté le 9 avril 2020, à l'adresse <https://www.newsweed.fr/etats-unis-lepidiolex-nest-plus-une-substance-controlee/>
- (39) Boumediene, A. (2019, décembre 13). Comment va se dérouler l'expérimentation du cannabis thérapeutique en France ? Consulté le 10 avril 2020, à l'adresse <https://www.20minutes.fr/sante/2671803-20191213-selection-patients-approvisionnement-comment-va-derouler-experimentation-cannabis-therapeutique-france>
- (40) Laure Dasignerres. (2020, février 12). Cannabis thérapeutique (CBD) : expérimentation, type de maladie, effet. Consulté le 10 avril 2020, à l'adresse <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2600518-cannabis-therapeutique-france-cbd-experimentation/>
- (41) Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2020, 3 juin). Expérimentation de l'usage médical du cannabis : poursuite des travaux - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Consulté le 10 août 2020, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Experimentation-de-l-usage-medical-du-cannabis-poursuite-des-travaux-Point-d-Information>
- (42) Crowley, D. (2017, 13 janvier). Irish General Practitioner Attitudes Toward Decriminalisation and Medical Use of Cannabis: Results From a

National Survey. Consulté le 2 juillet 2020, à l'adresse
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28086792/>

- (43) Karanges, E. A. (2018, 3 juillet). Knowledge and Attitudes of Australian General Practitioners Towards Medicinal Cannabis: A Cross-Sectional Survey. Consulté le 2 juillet 2020, à l'adresse
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29970456/>

Annexes

Questionnaire

Mesdames, Messieurs,

Je suis actuellement remplaçante en médecine générale dans le département 57 (Moselle), et je souhaiterais réaliser dans le cadre de ma thèse d'exercice, une étude en Moselle, sur la période de 2020, concernant l'avis des médecins généralistes de Moselle sur la prescription du cannabis à visée médicale en médecine générale.

L'usage du cannabis médical en France deviendra prochainement une réalité du fait de la validation de 2 ans d'expérimentation dans le cadre d'un protocole d'étude validé par l'ancienne Ministre de la Santé, Madame Agnès Buzyn.

Les pays limitrophes de la Moselle, tels que l'Allemagne et le Luxembourg ont quant à eux autorisé l'utilisation du cannabis thérapeutique depuis respectivement 2016 et 2018 ; et ouvert la prescription de cannabinoïdes aux médecins généralistes.

En effet, sur les 250 médecins luxembourgeois ayant reçu une formation leur permettant d'accéder à la prescription de cannabis thérapeutique, deux tiers d'entre eux sont des médecins généralistes.

En Allemagne, 20% des prescriptions de cannabis thérapeutique sont réalisées par les médecins généralistes.

Dans le contexte actuel, qu'en est-il de l'opinion des médecins généralistes de Moselle concernant son utilisation à visée médicale et sa prescription en médecine de ville ? Pour se faire, je souhaiterais recueillir vos connaissances et croyances à ce sujet, et évaluer vos facteurs favorisants et vos freins à une prescription future du cannabis thérapeutique en médecine générale.

Pour cela j'aurais besoin de votre participation et d'un peu de votre temps. Ce questionnaire est anonyme.

Merci de répondre selon votre opinion personnelle.

Je vous remercie d'avance pour votre aide.

Caroline WLODARCZAK (médecin remplaçant en médecine générale).

Question 1 : Vous êtes :

- Un homme
- Une femme

Question 2 : Vous avez :

- < 30 ans
- 30 – 39 ans
- 40 – 49 ans
- 50 – 59 ans
- 60 – 69 ans
- > 70 ans

Question 3 : Votre statut est :

- Médecin généraliste remplaçant
- Médecin généraliste installé seul
- Médecin généraliste installé en cabinet de groupe
 - Médecin généraliste exerçant dans une structure pluri-disciplinaire
 - Médecin généraliste retraité / en invalidité
- Interne / médecin généraliste non thésé avec licence de remplacement

Question 4 : Vous exercez en milieu :

- Rural
- Urbain
- Semi-urbain

Question 5 : Êtes-vous favorable à la légalisation du cannabis récréatif ?

- Oui
- Non

Question 6 : Connaissez-vous les effets néfastes de l'usage du cannabis à but récréatif ? Si oui, lesquels ?

Texte libre

Question 7 : Distinguez-vous l'usage du cannabis thérapeutique du récréatif ?

- Oui
- Non

Question 8 : Êtes-vous favorable au cannabis thérapeutique ?

- Oui, et je serais intéressé pour des informations complémentaires
- Oui, mais cela ne m'intéresse pas / je ne me sens pas concerné
- Non, mais je souhaiterais en bénéficier
- Non, et je ne me sens pas concerné / non intéressé

Question 9 : Pensez-vous qu'une formation médicale spécifique soit utile pour la prescription de cannabinoïdes ?

- Oui
- Non

Question 10 : Avez-vous déjà entendu parler du :

Tétrahydrocannabinol ou THC

Cannabidiol ou CBD
Cannabiniol ou CBN

Question 11 : Selon vous, quelle(s) molécule(s) est/sont utilisée(s) à visée thérapeutique ?

THC
CBD
CBN
Ne sait pas

Question 12 : Pour vous, quelles sont les vertus thérapeutiques du cannabis ?

Anti-cancéreuse
Anti-épileptique
Antalgique
Anti-émétique
Anti-spastique dans la SEP
Anti-dépresseur
Anti-asthmatique
Anti-glaucomeuse
Anti-fibrose hépatique
Orexigène en soins de support VIH et oncologie
Autre
Aucune

Question 13 : Selon vous, quelle(s) molécule(s) ou association de molécules est/sont responsable(s) des effets psychoactifs de la plante ?

THC seul
CBD seul
Association
THC/CBD Ne sait pas

Question 14 : Selon vous, quelle(s) molécule(s) est / sont inductrice(s) de dépendance :

THC
CBD
CBN
Aucune
Ne sait pas

Question 15 : Connaissez-vous ces médicaments à base de cannabis ?

Marinol®
Sativex®
Epidiolex®
Bedrocan®
Autres
Aucune

Question 16 : Selon vous, lequel / lesquels est/sont composé(s) de THC seul ?

Marinol®
Sativex®

Epidiolex®
Bedrocan®
Aucune
Ne sait pas

Question 17 : Selon vous, lequel / lesquels est/sont composé(s) de CBD seul ?

Marinol®
Sativex®
Epidiolex®
Bedrocan®
Aucune
Ne sait pas

Question 18 : Selon vous, lequel / lesquels est/sont composé(s) d'une association CBD/THC ?

Marinol®
Sativex®
Epidiolex®
Bedrocan®
Aucune
Ne sait pas

Question 19 : Selon vous, quels sont les médicaments cannabinoïdes disponibles en France ?

Marinol®
Sativex®
Epidiolex®
Bedrocan®
Autre
Aucune

Question 20 : Avez- vous déjà évoqué la question du cannabis thérapeutique avec un de vos patients en consultation ?

Oui
Non

Question 21 : Avez-vous des patients à qui vous proposeriez du cannabis thérapeutique ?

Oui
Non

Question 22 : Si vous avez répondu oui à la question précédente, quelle en serait l'indication (pathologie) ?

Texte libre

Question 23 : Avez-vous connaissance d'un de vos patients consommant du cannabis pour ses vertus thérapeutiques ?

Oui
Non

Question 24 : Pensez-vous que le cannabis thérapeutique ait un avenir :

- En médecine générale
- En médecine de spécialité
- En milieu hospitalier
- Aucun

Question 25 : Si vous avez coché oui à la question précédente, pour quelle indication ?

Texte libre

Question 26 : Si non, pour quelle(s) raison(s) :

Texte libre

Question 27 : Quels freins à la prescription de cannabinoïdes évoqueriez-vous ?

- Le risque de dérives
- Une dépendance
- Des effets secondaires cardiaques
- Des effets secondaires psychoactifs
- D'autres effets secondaires méconnus
- Une hausse de la consommation de cannabis / banalisation du cannabis
- Risque pour votre sécurité
- Aucun

Question 28 : Si les médecins généralistes étaient amenés à prescrire du cannabis thérapeutique, feriez-vous partie des prescripteurs ?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

Tableau 1 : Description des caractéristiques démographiques des médecins généralistes (MG) de l'enquête Moselle et des médecins généralistes en France

		Enquête Moselle (n = 126)	En France* en 2018 (CNOM) (n = 87801)
		Pourcentage	
Age	29 et moins	6.4	4
	30-39	49.2	16.6
	40-49	13.5	20
	50-59	17.5	35
	60-69	13.5	21.4
	70 et plus	0	2.9
Sexe	Masculin	42.9	51.8
	Féminin	57.1	48.2
Milieu d'exercice	Rural	19.8	-
	Semi-urbain	46.8	-
	Urbain	33.3	-
Statut	interne / médecin généraliste non thésé	2.4	-
	médecin généraliste exerçant dans une structure pluri-disciplinaire	17.5	-
	médecin généraliste exerçant en cabinet de groupe	46.8	-
	médecin généraliste installé seul	15.9	-
	médecin généraliste remplaçant	16.7	-
	médecin généraliste retraité / en invalidité	0.8	-

Tableau 1 : Description des caractéristiques démographiques des médecins généralistes (MG) de l'enquête Moselle et des médecins généralistes en France.

*données non recueillies au niveau national.

Tableau 2 : Opinions, connaissances et croyances, désir de formation, motivations et freins à la prescription de cannabis thérapeutique des médecins généralistes de Moselle

Variable	Modalité	Effectif (%) (n=126)
Opinions sur le cannabis thérapeutique :		
Êtes-vous favorable à la légalisation du cannabis récréatif ?	NR	1 (1%)
	Non	98 (78%)
	Oui	27 (21%)
Êtes-vous favorable au cannabis thérapeutique ?	NR	1 (1%)
	Non	13 (10%)
	Oui	112 (89%)
Distinguez-vous l'usage du cannabis thérapeutique du récréatif ?	Non	3 (2%)
	Oui	123 (98%)
Avez-vous des patients à qui vous proposeriez du cannabis thérapeutique ?	NR	1 (1%)
	Non	36 (29%)
	Oui	89 (71%)
Avez-vous déjà évoqué la question du cannabis thérapeutique avec un de vos patients en consultation ?	NR	2 (2%)
	Non	42 (33%)
	Oui	82 (65%)
Pensez-vous que le cannabis thérapeutique ait un avenir dans la médecine (hospitalier, spécialité ou générale) ?	NR	2 (2%)
	Non	3 (2%)
	Oui	121 (96%)
Pensez-vous que le cannabis thérapeutique ait un avenir :	En milieu hospitalier	72 (57%)
	En médecine de spécialité	87 (69%)
	En médecine générale	88 (70%)
Quels freins à la prescription de cannabinoïdes évoqueriez-vous ?	Le risque de dérives	92 (73%)
	Une dépendance	56 (44%)
	Des effets secondaires cardiaques	19 (15%)
	Des effets secondaires psychoactifs	56 (44%)
	D'autres effets secondaires méconnus	28 (22%)
	Une hausse de la consommation de cannabis / banalisation du cannabis	70 (56%)
	Risque pour votre sécurité	20 (16%)
Si les médecins généralistes étaient amenés à prescrire du cannabis thérapeutique, feriez-vous partie des prescripteurs ?	NR	1 (1%)
	Ne sait pas	40 (32%)
	Non	13 (10%)
	Oui	72 (57%)
Connaissances sur le cannabis thérapeutique :		
Avez-vous déjà reçu une formation concernant le cannabis thérapeutique ?	Non, et je ne me sens pas concerné / non intéressé.	10 (8%)
	Non, mais je souhaiterais en bénéficier.	109 (87%)
	Oui, mais cela ne m'intéresse pas / je ne me sens pas concerné.	1 (1%)
	Oui, et je serais intéressé pour des informations complémentaires.	6 (5%)
Pensez-vous qu'une formation médicale spécifique soit utile pour la prescription de cannabinoïdes ?	Non	7 (6%)
	Oui	119 (94%)
Selon vous, quelle(s) molécule(s) est/sont utilisée(s) à visée thérapeutique ?	Ne sait pas	59 (47%)
	THC	19 (15%)
	CBD	51 (40%)
	CBN	8 (6%)
Selon vous, quelle(s) molécule(s) ou association de molécules est/sont responsable(s) des effets psychoactifs de la plante ?	Ne sait pas	62 (49%)
	THC	44 (35%)
	CBD	8 (6%)
	CBN	14 (11%)
Pour vous, quelles sont les vertus thérapeutiques du cannabis ?	Anti-cancéreuse	16 (13%)
	Anti-épileptique	22 (17%)
	Antalgique	120 (95%)
	Anti-émétique	44 (35%)
	Anti-spastique dans la SEP	66 (52%)
	Anti-dépresseur	55 (44%)
	Anti-asthmatique	3 (2%)
	Anti-glaucomeuse	6 (5%)
	Anti-hépatite C	0 (0%)
	Orexigène en soins de support VIH et oncologie	33 (26%)

	Autre	8 (6%)
Connaissez-vous ces médicaments à base de cannabis ?	Non, aucun Epidiolex® Marinol® Sativex® Bedrocan® Autre	101 (82%) 2 (2%) 2 (2%) 21 (17%) 2 (2%) 1 (1%)
Selon vous, lequel / lesquels est/sont composé(s) de THC seul ?	Marinol® (réponse exacte) Ne sait pas ou réponse fausse	2 (2%) 124 (98%)
Selon vous, lequel / lesquels est/sont composé(s) de CBD seul ?	Epidiolex® (réponse exacte) Ne sait pas ou réponse fausse	1 (1%) 125 (99%)
Selon vous, lequel / lesquels est/sont composé(s) d'une association THC/CBD ?	Sativex® (réponse exacte) Marinol® (réponse exacte) Bedrocan® (réponse exacte) Ne sait pas ou réponse fausse	2 (2%) 0 (0%) 0 (0%) 124 (98%)
Selon vous, quels sont les médicaments cannabinoïdes disponibles en France ?	Epidiolex® (réponse exacte) Marinol® (réponse exacte) Marinol®/Epidiolex® (réponse exacte) Marinol®/Sativex® Sativex® Sativex®/Epidiolex® Ne sait pas Aucune	0 (0%) 1 (1%) 1 (1%) 2 (2%) 13 (10%) 1 (1%) 7 (6%) 97 (77%)

Tableau 2 : Opinions, connaissances et croyances, désir de formation, motivations et freins à la prescription de cannabis thérapeutique des médecins généralistes de Moselle.

Tableau 3 : Analyses statistiques par tris croisés de facteurs influençant la prescription de cannabis thérapeutique

Variable	Modalité	Avez-vous des patients à qui vous proposeriez du cannabis thérapeutique ?		P-valeur (test du chi²)
		Non (n=36)	Oui (n=89)	
1. Caractéristiques du médecin				
Je suis :	Un homme Une femme	16 (44%) 20 (56%)	37 (42%) 52 (58%)	0.769
Vous avez :	< 30 ans 30 - 39 ans 40 - 49 ans 50-59 ans 60-69 ans	1 (3%) 18 (50%) 2 (6%) 4 (11%) 11 (31%)	7 (8%) 43 (48%) 15 (17%) 18 (20%) 6 (7%)	0.004
Vous avez (regroupement) :	Moins de 40 ans 40 ans et plus	19 (53%) 17 (47%)	50 (56%) 39 (44%)	0.7291
Votre statut :	Interne / médecin généraliste non thésé avec licence de remplacement Médecin généraliste exerçant dans une structure pluridisciplinaire Médecin généraliste exerçant en cabinet de groupe Médecin généraliste remplaçant Médecin généraliste retraité / en invalidité	2 (6%) 9 (25%) 9 (25%) 5 (14%) 1 (3%)	1 (1%) 13 (15%) 50 (56%) 15 (17%) 0 (0%)	0.007
Vous exercez en milieu :	Rural Semi-urbain Urbain	7 (19%) 14 (39%) 15 (42%)	18 (20%) 44 (49%) 27 (30%)	0.449
Si les médecins généralistes étaient amenés à prescrire du cannabis thérapeutique, feriez-vous partie des prescripteurs ?	Ne sait pas Non Oui	18 (50%) 11 (31%) 7 (19%)	22 (25%) 2 (2%) 65 (73%)	<0.001
3. Connaissances du cannabis thérapeutique				
Avez-vous déjà reçu une formation concernant le cannabis thérapeutique	Non, et je ne me sens pas concerné / Non intéressé Non, mais je souhaiterais en bénéficier Oui, mais cela ne m'intéresse pas / Je ne me sens pas concerné Oui, et je serais intéressé pour des informations complémentaires	10 (28%) 24 (67%) 1 (3%) 1 (3%)	0 (0%) 85 (96%) 0 (0%) 4 (4%)	<.001
Pensez-vous qu'une formation médicale spécifique soit utile pour la prescription de cannabinoïdes ?	Non Oui	3 (8%) 33 (92%)	3 (3%) 86 (97%)	0,240
Avez-vous connaissance d'un de vos patients consommant du cannabis pour ses vertus thérapeutiques ?	Non Oui	30 (83%) 6 (17%)	51 (57%) 38 (43%)	0,006
Nombre de vertus listées du cannabis thérapeutiques (Liste de 11 vertus possibles)	0-1 2 3 4+	11 (31%) 11 (31%) 10 (28%) 4 (11%)	8 (9%) 24 (27%) 26 (29%) 31 (35%)	0.004
Nombre de freins à la prescription de cannabinoïdes (liste de 7 freins possibles)	0-1 2 3 4	6 (17%) 11 (31%) 4 (11%) 15 (42%)	24 (27%) 20 (22%) 24 (27%) 21 (24%)	0.056
Selon vous, le THC est utilisé à visée thérapeutique ?	Ne sait pas Non Oui	21 (58%) 10 (28%) 5 (14%)	37 (42%) 38 (43%) 14 (16%)	0.213
Selon vous, le CBD est utilisé à visée thérapeutique ?	Ne sait pas Non Oui	21 (58%) 5 (14%) 10 (28%)	37 (42%) 11 (12%) 41 (46%)	0.157

Selon vous, le CBN est utilisé à visée thérapeutique ?	Ne sait pas Non Oui	21 (58%) 13 (36%) 2 (6%)	37 (42%) 46 (52%) 6 (7%)	0.232
Selon vous, le THC est responsable des effets psychoactifs de la plante ?	Ne sait pas Non Oui	18 (50%) 7 (19%) 11 (31%)	43 (48%) 13 (15%) 33 (37%)	0.705
Selon vous, le CBN est responsable des effets psychoactifs de la plante ?	Ne sait pas Non Oui	18 (50%) 16 (44%) 2 (6%)	43 (48%) 34 (38%) 12 (13%)	0.427
Selon vous, la molécule de THC est-elle inductrice de dépendance ?	Ne sait pas Non Oui	20 (56%) 2 (6%) 14 (39%)	38 (43%) 0 (0%) 51 (57%)	0.023
Selon vous, la molécule de CBD est-elle inductrice de dépendance ?	Ne sait pas Non Oui	20 (56%) 13 (36%) 3 (8%)	38 (43%) 47 (53%) 4 (4%)	0.215
Selon vous, la molécule de CBN est-elle inductrice de dépendance ?	Ne sait pas Non Oui	20 (56%) 14 (39%) 2 (6%)	38 (43%) 49 (55%) 2 (2%)	0.210
Combien de médicaments à base de cannabis connaissez-vous parmi cette liste : Marinol®, Sativex®, Epidiolex®, Bedrocan®, Autres?	Aucun médicament 1 médicament 2 médicaments 3 médicaments	30 (83%) 6 (17%) 0 (0%) 0 (0%)	72 (81%) 12 (13%) 4 (4%) 1 (1%)	0.528
Connaissez-vous au moins un médicament parmi cette liste : Marinol®, Sativex®, Epidiolex®, Bedrocan®, autres ?	Aucun médicament Au moins un médicament	30 (83%) 6 (17%)	72 (81%) 17 (19%)	0.750
Selon vous, lequel / lesquels est/sont composé(s) de THC seul :	Ne sait pas Aucun Marinol® Sativex®	36 (100%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%)	84 (94%) 1 (1%) 2 (2%) 2 (2%)	0.551
Selon vous, lequel / lesquels est/sont composé(s) de CBD seul : (NR = 1)	Ne sait pas Aucun Bedrocan® Epidiolex® Marinol®/Sativex®/ Epidiolex® Sativex®	34 (94%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 1 (3%)	84 (94%) 1 (1%) 1 (1%) 1 (1%) 1 (1%) 1 (1%)	0.841
Selon vous, quels sont les médicaments cannabinoïdes disponibles en France : (NR = 6)	Aucun Autres Marinol® Marinol®/Epidiolex® Marinol®/Sativex® Sativex® Sativex®/Epidiolex®	27 (75%) 4 (11%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 5 (14%) 0 (0%)	70 (79%) 0 (0%) 1 (1%) 1 (1%) 2 (2%) 8 (9%) 1 (1%)	0.060
Selon vous, quels sont les médicaments cannabinoïdes disponibles en France ? (NR = 6)	Aucun médicament Au moins un médicament	27 (75%) 9 (25%)	70 (79%) 13 (21%)	0.228

Tableau 3 : Analyse par tris croisés de facteurs influençant la prescription de cannabis thérapeutique.

Tableau 4 : Analyses statistiques par régression logistique de facteurs influençant la prescription de cannabis thérapeutique.

	Avez-vous des patients à qui vous proposeriez du cannabis thérapeutique ? (réf = Non)			
	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR [IC 95%]	P-valeur	OR ajusté [IC 95%]	P-valeur
Sexe				
Homme	réf		réf	
Femme	1,12 [0,52-2,46]	0,769	0,74 [0,30-1,81]	0,507
Age				
Moins de 60 ans	réf		réf	
60 ans et plus	0,16 [0,06-0,49]	0,001	0,22 [0,07-0,72]	0,012
Statut : Médecin généraliste exerçant en cabinet de groupe ?				
Non	réf		réf	
Oui	3,85 [1,62-9,11]	0,002	3,17 [1,26-7,95]	0,014
Connaissance d'au moins une de ces 3 molécules (THC/CBD/CBN) à visée thérapeutique				
Non	réf		réf	
Oui	1,97 [0,90-4,32]	0,091	2,11 [0,90-4,96]	0,087

Tableau 4 : Analyse régression logistique de facteurs influençant la prescription de cannabis thérapeutique.

VU

NANCY, le **07 septembre 2020**

Le Président de Thèse

Professeur Paolo DI PATRIZIO

NANCY, le **09 septembre 2020**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11358C**

NANCY, le **15 septembre 2020**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ

Introduction : L'usage du cannabis médical deviendra prochainement monnaie courante en France du fait de l'expérimentation du cannabis thérapeutique devant débiter au cours du mois de janvier 2021. Cette étude vise à recueillir l'attitude favorable ou défavorable des médecins généralistes de Moselle concernant l'utilisation du cannabis à visée médicale et d'étudier leur niveau de connaissance, leurs motivations et réticences à une éventuelle prescription future.

Objectifs : Etudier la favorabilité des médecins généralistes mosellans au cannabis thérapeutique, décrire leur niveau de connaissance ainsi que leur désir de formation et enfin, définir les facteurs influençant et les freins à la prescription de cannabis thérapeutique.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle transversale à visée descriptive et comparative, monocentrique et réalisée par auto-questionnaire anonyme informatisé, standardisé ; portant sur l'opinion, les connaissances et les croyances des médecins généralistes de Moselle sur le cannabis thérapeutique, ainsi que sur l'évaluation de leurs motivations et réticences à sa prescription future. Ce questionnaire a été diffusé par e-mail, auprès de la population des médecins généralistes exerçants dans le département de la Moselle en 2020. Le recueil a été effectué du 02 mars 2020 au 31 mai 2020.

Résultats : 126 questionnaires ont été recueillis sur 1040 envoyés. Il a été constaté que 89% des médecins interrogés sont favorables au cannabis thérapeutique et que 71% déclarent avoir des patients à qui ils proposeraient s'ils le pouvaient du cannabis thérapeutique. D'ailleurs, 57% des répondants seraient prêts à prescrire du cannabis thérapeutique en cabinet de ville s'ils y étaient autorisés.

On remarque néanmoins un faible niveau de connaissance des médecins généralistes mosellans sur le sujet. En effet, seuls 6% des médecins interrogés déclarent avoir reçu une formation concernant le cannabis thérapeutique. Pourtant, parmi ceux n'ayant jamais reçu de formation spécifique, 91% souhaiteraient en bénéficier.

On note que le sexe, l'âge, le milieu d'exercice et la plupart des variables à propos de la connaissance du cannabis thérapeutique n'influencent pas particulièrement le fait de vouloir ou non proposer du cannabis thérapeutique à leurs patients. Les médecins généralistes exerçant en cabinet de groupe ont une probabilité 3,17 fois plus élevée que leurs confrères de vouloir proposer par la suite du cannabis thérapeutique à leurs patients. Les principaux freins évoqués à la prescription du cannabis thérapeutique sont le risque de dérives (73 % d'entre eux), la banalisation / hausse de la consommation du cannabis (56%), le risque de dépendance (44%) et les effets secondaires psychoactifs (44%).

Conclusion : On imagine qu'au terme de cette expérimentation, et qu'au vu de la banalisation et de l'utilisation de plus en plus répandue à travers l'Europe et le Monde du cannabis thérapeutique ; la situation en France pourrait se simplifier et impliquer d'avantage les médecins généralistes dans la prescription, comme le font ses pays voisins.

D'après cette étude, les médecins généralistes mosellans semblent favorables à 89% au cannabis thérapeutique. Pourtant, seule une minorité des médecins généralistes interrogés déclare avoir reçu une formation à ce sujet et possède des connaissances sur le cannabis thérapeutique. Néanmoins, la plupart des médecins semble intéressée à acquérir des connaissances sur le cannabis thérapeutique, d'autant que la quasi-totalité soutient qu'une formation médicale spécifique soit utile pour la prescription de cannabinoïdes

Selon cette étude, le fait d'exercer en cabinet de groupe influe positivement le désir de proposer du cannabis thérapeutique à ses patients.

Pour autant, le sexe, les connaissances, l'âge et le fait d'exercer en milieu rural, urbain ou semi-urbain n'interviennent pas dans les facteurs influençants.

Parmi les freins évoqués à la prescription de cannabis thérapeutique, on retrouve essentiellement le risque de dérives, la banalisation / hausse de la consommation du cannabis, le risque de dépendance et les effets secondaires psychoactifs. On note pourtant que nombre de freins évoqués n'influe pas de manière significative sur le désir de proposer ou non du cannabis thérapeutique à ses patients.

Titre en Anglais : Knowledge and beliefs, factors favoring and hindering a future prescription of therapeutic cannabis in general medicine in Moselle, in 2020.

Thèse : Médecine générale – Année 2020

Mots clés : cannabis sativa, cannabidiol, cannabinoïdes, tétrahydrocannabinol, cannabis thérapeutique, endocannabinoïde récepteur, cannabis and general practitioners.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex