



**HAL**  
open science

# Intérêt et perspectives d'adhésion des médecins généralistes de PACA aux modalités de renouvellement et de suivi des prescriptions de cannabis médical suite à l'expérimentation pilotée par l'ANSM

Hélène Venturino

► **To cite this version:**

Hélène Venturino. Intérêt et perspectives d'adhésion des médecins généralistes de PACA aux modalités de renouvellement et de suivi des prescriptions de cannabis médical suite à l'expérimentation pilotée par l'ANSM. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03937047

**HAL Id: dumas-03937047**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03937047v1>**

Submitted on 13 Jan 2023

**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.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Intérêt et perspectives d'adhésion des médecins généralistes de PACA  
aux modalités de renouvellement et de suivi des prescriptions  
de cannabis médical suite à l'expérimentation pilotée par l'ANSM**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 16 Décembre 2022**

**Par Madame Hélène VENTURINO**

**Née le 12 juillet 1966 à Marseille (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Madame le Professeur PELISSIER-ALICOT Anne-Laure</b>	<b>Président</b>
<b>Madame le Professeur MICALLEF-ROLL Joëlle</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le MCU-MG JEGO-SABLIER Maeva</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur CARRIERI Patrizia</b>	<b>Assesseur</b>





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Intérêt et perspectives d'adhésion des médecins généralistes de PACA  
aux modalités de renouvellement et de suivi des prescriptions  
de cannabis médical suite à l'expérimentation pilotée par l'ANSM**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 16 Décembre 2022**

**Par Madame Hélène VENTURINO**

**Née le 12 juillet 1966 à Marseille (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Madame le Professeur PELISSIER-ALICOT Anne-Laure</b>	<b>Président</b>
<b>Madame le Professeur MICALLEF-ROLL Joëlle</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le MCU-MG JEGO-SABLIER Maeva</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur CARRIERI Patrizia</b>	<b>Assesseur</b>

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Assesseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHIERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Daniëlle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUVE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PANUEL Michel  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RAOULT Didier  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
TRIGLIA Jean-Michel  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

## EMERITAT

### 2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

### 2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

### 2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

## EMERITAT

### 2020

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

### 2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

2020

### 2022

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

<b>1990</b>		<b>DOCTEURS HONORIS CAUSA</b>
MM. les Professeurs		J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>		
MM. les Professeurs		J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>		
MM. les Professeurs		H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>		
MM. les Professeurs		G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>		
MM. les Professeurs		D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>		
MM. les Professeurs		C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>		
MM. les Professeurs		O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>		
MM. les Professeurs		J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b>		
MM. les Professeurs		D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b>		
MM. les Professeurs		P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b>		
MM. les Professeurs		M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b>		
M. le Professeur Sir		T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
<b>2004</b>		
M. le Professeur		M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b>		
M. le Professeur		L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b>		
M. le Professeur		A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b>		
M. le Professeur		S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	COSTELLO Régis	HABIB Gilbert
ALIMI Yves	COURBIERE Blandine	HARDWIGSEN Jean
AMABILE Philippe	CRAVELLO Ludovic	HOUVENAEGHEL Gilles
<i>AMBROSI Pierre Surnombre</i>	CUISSET Thomas	HRAIECH Sami
ANDRE Nicolas	DA FONSECA David	JACQUIER Alexis
ARGENSON Jean-Noël	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	JOURDE-CHICHE Noémie
ASTOUL Philippe	DANIEL Laurent	JOUVE Jean-Luc
ATTARIAN Shahram	DARMON Patrice	KAPLANSKI Gilles
AUDOUIN Bertrand	DAUMAS Aurélie	KARSENTY Gilles
AUQUIER Pascal	DAVID Thierry	<i>KERBAUL François détachement</i>
AVIERINOS Jean-François	D'ERCOLE Claude	KRAHN Martin
AZULAY Jean-Philippe	D'JOURNO Xavier	LAFFORGUE Pierre
<i>BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022</i>	DEHARO Jean-Claude	LAGIER Jean-Christophe
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAMBAUDIE Eric
BARLOGIS Vincent	<i>DENIS Danièle Surnombre</i>	LANCON Christophe
BARTHET Marc	DEVILLIER Raynier	LA SCOLA Bernard
BARTOLI Christophe	DISDIER Patrick	LAUNAY Franck
BARTOLI Jean-Michel	DODDOLI Christophe	LAVIELLE Jean-Pierre
BARTOLI Michel	DRANCOURT Michel	LE CORROLLER Thomas
BARTOLOMEI Fabrice	DUBUS Jean-Christophe	LECHEVALLIER Eric
BASTIDE Cyrille	DUFFAUD Florence	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUFOUR Henry	LEONE Marc
BENSOUSSAN Laurent	DUSSOL Bertrand	LEONETTI Georges
BERBIS Philippe	EBBO Mikaël	LEPIDI Hubert
BERBIS Julie	EUSEBIO Alexandre	<i>LEVY Nicolas disponibilité</i>
BERDAH Stéphane	FABRE Alexandre	LOOSVELD Marie
BEROUD Christophe	FAKHRY Nicolas	MACE Loïc
BERTRAND Baptiste	FAURE Alice	MAGNAN Pierre-Edouard
BERTUCCI François	FELICIAN Olivier	MANCINI Julien
BEYER-BERJOT Laura	FENOLLAR Florence	MEGE Jean-Louis
BLAISE Didier	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BLIN Olivier	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BLONDEL Benjamin	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOISSIER Romain	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BONELLO Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BONNET Jean-Louis	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
<i>BOUFI Mourad</i>	GAINNIER Marc	<i>MICHELET Pierre disponibilité</i>
BOYER Laurent	<i>GARCIA Stéphane disponibilité</i>	MILH Mathieu
BREGEON Fabienne	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRETELLE Florence	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BROUQUI Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BRUDER Nicolas	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
BRUE Thierry	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
BRUNET Philippe	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
BURTEY Stéphane	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CASANOVA Dominique	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CASTINETTI Frédéric	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CECCALDI Mathieu	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CERMOLACCE Michel	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHAGNAUD Christophe	GONZALEZ Jean- Michel	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAMBOST Hervé	GRAILLON Thomas	PADOVANI Laetitia
CHAMPSAUR Pierre	GRANEL/REY Brigitte	PAGANELLI Franck
CHANEZ Pascal	GRANDVAL Philippe	PAPAZIAN Laurent
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GREILLIER Laurent	PAROLA Philippe
CHARREL Rémi	<i>GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022</i>	PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
CHAUMOITRE Kathia	GUEDJ Eric	PELLETIER Jean
CHIARONI Jacques	GUIEU Régis	PERRIN Jeanne
CHINOT Olivier	GUIS Sandrine	PESENTI Sébastien
CHOSSEGROS Cyrille	GUYE Maxime	PETIT Philippe
COLLART Frédéric	GUYOT Laurent	PHAM Thao

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VELLY Lionel
POINSO François	SCAVARDA Didier	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCHLEINITZ Nicolas	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VILLANI Patrick
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITON Jean-Michel
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	VITTON Véronique
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TAIEB David	VIVIER Eric
RICHERI Raphaëlle	THOMAS Pascal	XERRI Luc
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	ZIELESKIEWICZ Laurent
ROCH Antoine	TOSELLO Barthélémy	
ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROLL Patrice	TROPIANO Patrick	
ROSSI Dominique	<i>TSIMARATOS Michel détachement</i>	
ROSSI Pascal	TURRINI Olivier	

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
COLSON Sébastien  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques  
JANCZEWSKI Aurélie

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	GAUDRY Marine	ROMANET Pauline
APPAY Romain	GELSI/BOYER Véronique	SABATIER Renaud
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GOURIET Frédérique	SAULTIER Paul
BENYAMINE Audrey	GUERIN Carole	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOBOT Mickael	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BONINI Francesca	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUCRAUT Joseph	HABERT Paul	TOGA Isabelle
BOULAMERY Audrey	HAUTIER Aurélie	TOMASINI Pascale
BOULLU/CIOCCA Sandrine	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
BOUSSEN Salah Michel	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
BUFFAT Christophe	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CARRON Romain	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CASSAGNE Carole	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
CHAUDET Hervé	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CHRETIEN Anne-Sophie	LAGARDE Stanislas	
COZE Carole	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
CUNY Thomas	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAMBERT Isabelle	
DALES Jean-Philippe	LENOIR Marien	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle ( <i>disponibilité</i> )	MAAROUF Adil	
DEHARO Pierre	MACAGNO Nicolas	
DELLIAUX Stéphane	MALISSEN Nausicaa	
DELTEIL Clémence	MAUES DE PAULA André	
DESPLAT/JEGO Sophie	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MORAND-HUGGET Aurélie	
DUONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOUGAIREDE Antoine	
FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile	
FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie	
FROMNOT Julien	ROBERT Philippe	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
JEGO SABLIER Maëva

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline  
LAZZAROTTO Sébastien  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
MORIN-GALFOUT Sara  
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure  
VILLA Milène

## **CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION**

### **FORMATION ERGOTHERAPIE**

BLANC Catheline  
DESPRES Géraldine  
GIRAUDIER Anaïs  
PAVE Julien

### **FORMATION PODOLOGIE**

GRIFFON Patricia  
PETITJEAN Aurélie

### **FORMATION ORTHOPTIE**

MONTICOLO Chloé

### **FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE**

AUTHIER Guillaume  
CAORS Béatrice  
CHAULLET Karine  
ERCOLANO Bruno  
HENRY Joannie  
HOUDANT Benjamin  
MIRAPEIX Sébastien  
MULLER Philippe  
ROSTAGNO Stéphan

## **CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES**

CHAYS-AMANIA Audrey

## **CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS**

GILSINN Amanda

## **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

SACHAU-CARCEL Géraldine

## **CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE**

CLADY Emilie  
FREMONDIERE Pierre  
MATTEO Caroline  
MONLEAU Sophie  
MUSSARD-HASSLER Pascale  
RIQUET Sébastien  
ZAKARIAN Carole

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**  
**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

APPAY Romain (MCU-PH)  
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)  
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MARLINGE Marion (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

#### BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

#### CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

#### CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

#### CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

#### CHIRURGIE INFANTILE 5402

FAURE Alice (PU PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 PESENTI Sébastien (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*

DARIEL Anne (MCU-PH)

#### CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
BOUFI Mourad (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)  
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
*GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022*  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)  
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)  
JALOUX Charlotte (MCU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GONZALEZ Jean-Michel ( PU-PH)  
GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)  
*LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité*  
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
BRETELLE Florence (PU-PH)  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
COURBIERE Blandine (PU-PH)  
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

*MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF) Retraite au 1/10/2022*

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 DEVILLIER Raynier (PU PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 LOOSVELD Marie (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)  
 VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 JARROT Pierre-André (MCU PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)  
 TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

GERBEAUX Patrick (PU PH)  
*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
*MICHELET Pierre (PU-PH) Disponibilité*

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

**NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903***BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022*

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RHUMATOLOGIE 5001****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804***AMBROSI Pierre (PU-PH) Surnombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 HRAIECH Sami (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 BOISSIER Romain (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

**SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91**

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume  
 BLANC Catheline  
 CAORS Béatrice  
 CHAULLET Karine  
 ERCOLANO Bruno  
 GRIFFON Patricia  
 GIRAUDIER Anaïs  
 GRIFFON Patricia  
 HENRY Joannie  
 HOUDANT Benjamin  
 MIRAPEIX Sébastien  
 MONTICOLO Chloé  
 MULLER Philippe  
 PAVE Julien  
 PETITJEAN Aurélie  
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**MAÏEUTIQUE 90**

CLADY Emilie  
 FREMONDIERE Pierre  
 MATTEO Caroline  
 MONLEAU Sophie  
 MUSSARD-HASSLER Pascale  
 REPELLIN David  
 RIQUET Sébastien  
 ZAKARIAN Carole

**SCIENCES INFIRMIERES 92**

COLSON Sébastien (PR)  
 BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 VILLA Milène (MAST)

**ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01**

CAMOIN Ariane (MCU-PH)  
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

**CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01**

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)  
 CAMPANA Fabrice (MCU-PH)  
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)  
 ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

**PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02**

FOTI Bruno (PU-PH)  
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

**DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01**

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)  
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)  
 GIRAUDEAU Anne (MCU-PH)  
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)  
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)  
 LABORDE Gilles (MCU-PH)  
 LAURENT Michel (MCU-PH)  
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)  
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)  
 BALLESTER Benoît (MCF ASS)  
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)

---

## REMERCIEMENTS

---

### A MON JURY

***A Madame le Professeur Anne-Laure PELISSIER-ALICOT,***

La providence t'a placée sur mon chemin. Passée la joie de se retrouver après tant d'années, là où nous nous sommes connues et appréciées, tu m'as aussitôt proposé ce sujet sur le cannabis médical et tu n'as pas cessé de me soutenir avec enthousiasme dans mon parcours si spécial.

Je suis admirative et respectueuse de tes qualités personnelles et de tes grandes compétences professionnelles. Je te suis reconnaissante de m'avoir fait le grand honneur d'accepter de présider ce jury et de me guider dans ce travail.

Trouve ici l'expression de ma profonde gratitude. Heureuse et honorée de t'avoir pour amie !

***A Madame le Professeur Joëlle MICALLEF-ROLL,*** vous m'avez accordé votre confiance en acceptant de juger mon travail et vous honorez de votre présence ma soutenance de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

***A Madame le Docteur Maëva JEGO-SABLIER,*** avec mes co-internes, vous nous avez accompagnés avec bienveillance tout au long de ces 3 années d'internat avec vos collègues du DUMG, que j'associe à ces remerciements pour votre bienveillance et votre engagement collectifs au service de notre formation. J'ai tout particulièrement apprécié de bénéficier de vos communications toujours précises, pertinentes et de grande qualité lors de vos enseignements. Je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de juger mon travail. Soyez assurée de ma plus respectueuse considération.

***A Madame le Docteur Patrizia CARRIERI,*** qui me fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury. Patrizia, tu as eu raison d'insister pour que mon travail serve de base à une publication : sans ta persévérance, je n'aurais pas connu cette émotion ! Pour tes conseils, pour ton accompagnement, ton dynamisme ! Sois en remerciée ici, ainsi que ton équipe qui m'a apporté son aide et son expertise et a permis la publication de notre article : "Drug & Alcohol review", quel début!!!  
***Tangui BARRÉ, Vincent Di BÉO :*** Grace à vous trois, j'ai révisé aussi ma géographie et je suis incollable sur le profil des médecins généralistes de Nouvelle-Zélande !

## MAIS EGALEMENT...

*A Monsieur le Doyen, Monsieur le Professeur Georges LÉONETTI*, Je vous serai éternellement reconnaissante d'avoir mis en place des conditions agréables et bienveillantes qui m'ont permis un retour à la médecine en douceur pour mon plus grand bonheur. Soyez assuré, Monsieur le Doyen, de ma plus respectueuse gratitude.

*A Monsieur le Professeur Gaétan GENTILE*, votre accompagnement constamment bienveillant, votre disponibilité et la confiance que vous m'avez témoignée auront été de précieux atouts pour la réussite de mon parcours de DES de médecine générale. Je suis admirative de l'impulsion dynamique de générosité que vous avez donnée à la formidable équipe du DUMG. C'est une chance de bénéficier d'un tel niveau d'encadrement. Je suis honorée et fière d'avoir fait ce chemin à vos côtés. Trouvez ici l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

*A Monsieur le Professeur Patrick VILLANI*, vous m'avez accueillie avec la plus grande des bienveillances, vous m'avez permis de reprendre confiance au sein d'une équipe professionnelle qui m'a redonné toutes les clés. À vos côtés, j'ai beaucoup appris. Soyez ici, cher Maître, remercié pour tout ce que vous avez fait pour moi et de l'élan que vous m'avez permis de prendre pour aborder confiante et forte de vos enseignements ce parcours de renaissance professionnelle.

*A Monsieur le Pr Pierre AMBROSI*, j'ai été honorée de bénéficier de l'immense chance d'accompagner vos visites hebdomadaires, et d'y recevoir vos précieux enseignements qui me servent au quotidien dans ma pratique de la Médecine générale. Votre sens pédagogique, votre grande gentillesse, votre élégance naturelle et votre bienveillance sont faits rares. Veuillez trouver ici, cher Pierre, le témoignage de mon plus profond respect et soyez assuré de mon indéfectible amitié.

*A Monsieur le Docteur Jean-Charles DUFOUR*, toute ma reconnaissance pour ta précieuse aide. C'est aussi grâce à toi, que ma première publication scientifique précède ma thèse... il est vrai que celle-ci a quelque peu pris son temps. Je pense avec émotion à nos périodes de révisions intensives, nos pauses flippers, notre préparation du concours de l'internat. Superbes souvenirs !

*A MES MAITRES DE STAGE, par ordre chronologique :*

***Au Dr Benoît HARTMANN,*** tu m'as ouvert ton cabinet et avec naturel, patience et bienveillance tu m'as fait découvrir les évolutions de la pratique. Tu m'as transmis des éléments de ton savoir-faire comme de ton savoir-être dont je m'inspire au quotidien. Merci de m'avoir laissé le temps d'observer pour mieux grandir.

***Au Dr Riad MIMARI.*** J'ai eu le privilège d'apprendre d'un grand et excellent médecin de famille. Merci Riad de m'avoir offert ton hospitalité à l'Orientale et tu sais combien cela m'est cher. Ton grand professionnalisme dans un gant de velours est une belle leçon de ce que l'on peut encore pratiquer une médecine empreinte d'un grand humanisme, consacrer du temps à chacun à la hauteur de ce que son cas requiert. Ton accueil, celui de ta formidable équipe, ta générosité sont de beaux cadeaux. Je te serai éternellement reconnaissante de m'avoir formée à la gynécologie médicale et de m'avoir permis d'accéder à des formations complémentaires au service des femmes, de la défense de leur liberté de choisir. Sois ici assuré de mon admiration respectueuse.

***Au Dr Matthieu AMOROS.*** Je sais qu'il me faut être très rapide pour te remercier si je veux que tu me lises jusqu'au bout ! Ces 6 mois sont passés à la vitesse d'un éclair ! Ton dynamisme hors du commun aura été un bonheur au quotidien : j'en redemande ! La gynéco avec toi aura été une expérience professionnelle précise et efficace. Je crois que je te dois un repas Sushi ! Merci pour tout ce que tu m'as transmis avec tant de générosité et finalement de sensibilité. Ne change pas !

***Au Dr Véronique ANDRÉ.*** Quelle chance d'avoir pu faire ce choix avec toi ! Je te remercie pour ton excellente pédagogie et ta grande disponibilité à mon égard. Tu m'as transmis de précieux savoirs que je mets en application au quotidien avec mes jeunes patients. Tu es dans le regard que je leur porte. Si j'avais eu ce stage lors de ma première vie d'étudiante, j'aurais conservé et décuplé ma motivation pour devenir pédiatre. Reçois toute l'expression de ma gratitude.

***Au Dr Frédérique LAVIT.*** Ton dynamisme, ta bonne humeur constante, tes grandes qualités humaines, ton sens de l'empathie, ta pédagogie bienveillante ont été pour moi des moteurs essentiels pour réaffirmer mon engagement auprès des personnes âgées et pour regagner mon autonomie. Plus qu'un maître qui m'a redonné confiance, tu es devenue une Amie. Merci de m'avoir accompagnée dans TOUS ces moments hors du commun, de m'avoir encouragée et soutenue. Ton Amitié m'est chère, un peu comme celle d'une grande sœur. Reçois ici le témoignage de mon affectueuse et sincère reconnaissance.

***Au Dr France MARCHAND.*** C'est avec beaucoup d'émotion que je t'écris ces quelques lignes. Ce semestre restera celui de l'autonomie regagnée et du bonheur quotidien d'aller exercer la médecine. Les mots que tu as su trouver me portent encore. Grace à la confiance souvent renouvelée que tu m'as témoignée, à tes qualités humaines exceptionnelles et à ta perspicacité tu as su susciter l'élan de me faire oser reprendre ma place de Médecin. Je te suis infiniment reconnaissante de tout ce que tu as réussi à me transmettre durant ce choix de l'émancipation ! Il y aura eu un avant et un après France et Frédérique ! A toutes les deux, vous m'avez permis de redevenir Médecin, un peu comme un oisillon, fort de la confiance des siens, prend sous leur regard, son envol avec bonheur et sérénité. Toi aussi, France, plus qu'un maître qui m'a redonné confiance, tu es devenue une Amie. Et puis, resteront nos fous rires passés et je l'espère, ceux à venir ! Sois assurée de ma reconnaissance et de la fidélité de mes sentiments.

***Au Dr Laure BERENGUIER.*** Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée pour ce dernier choix de SASPAS. Tu as compris qu'être immédiatement en autonomie était primordial pour achever mon parcours de renaissance. Merci pour tes encouragements lors des moments personnels compliqués qui n'ont pas manqué, pour ton accompagnement pédagogique, pour ta formation et nos discussions de physiopath. Reçois ici l'expression de ma profonde gratitude.

***Au Dr Lise JAPPY.*** Merci Lise de m'avoir ouvert les portes de ton cabinet et de ta gestion plus que quiconque ne l'a fait et celles de l'EHPAD où je me suis sentie également accueillie. Nous avons des points communs, je crois, au point que notre relation a balbutié avant de s'établir en confiance. J'en suis heureuse et te suis reconnaissante de ta bienveillance encore plus précieuse ces derniers temps et sache que je suis très honorée de ta proposition de parrainage pour la suite de ma spécialisation. A très vite !

***Au Dr Gérard DAHER.*** A toi mon très cher Ami, qui a suivi mes deux vies de médecin ! « What else ? » Un immense merci pour ton implication à mes côtés qui a permis ma renaissance ! Pour ta profonde gentillesse, pour ta sensibilité et ton humanisme. Pour ton accompagnement dans mes parcours, hier et aujourd'hui encore, tu as compté dans mon orientation vers la gériatrie, lorsque je te remplaçais. Reçois la plus sincère expression de ma gratitude et de mon indéfectible amitié avec un A.

***A Annie R..*** Merci de m'avoir permis de te suivre dans les soins palliatifs et de découvrir l'étendue de ce que sont les soins infirmiers à domicile : quelle générosité ! Et à travers toi, respect à toutes les infirmières croisées dans mes parcours. Toute ma gratitude pour ton accompagnement passé...et futur !

## *A MES MAITRES ET AMIS D'AVANT.*

**A vous tous, mes Maîtres** qui m'avez formée à la médecine clinique, qui m'avez transmis vos connaissances et votre sens de l'observation, de l'écoute, *ce serment d'Hippocrate je vous le dois* et vous êtes tous dans ma pratique quotidienne. Je m'efforcerais de rester toujours digne de vous. Aux Pr FENASSE, Pr DJIANE, Pr Bernard BLANC, Pr CODACCIONI, Pr ROUX, Pr BRICOT, Pr DUTOUR-MEYER, Dr STEINBAUER, Dr Nathalie de REKENEIRE...

*A la mémoire du Doyen Monsieur le Pr Maurice TOGA*, vous m'avez offert le privilège de vous côtoyer à la faculté comme à la Ville, je vous dois mes débuts dans le syndicalisme étudiant et en politique. Ma reconnaissance vous est éternelle. Vous êtes parmi les plus brillantes étoiles.

*Au Professeur Pierre DJIANE*, vous avez été un modèle pour moi, vous m'avez transmis un peu de votre noble art, vos connaissances, votre grand humanisme et votre amitié. Vous m'avez aussi accordé votre confiance, permis d'accompagner vos consultations privées et plus tard vous n'avez pas hésité une seconde à me soutenir. Vous avez contribué au succès de ma reprise. Recevez ici le témoignage de ma profonde gratitude et mon infinie reconnaissance. Je suis honorée d'avoir été votre élève, heureuse d'avoir été votre collègue et amie dans notre vie d'élus.

*Au Dr Dimitri ZYGOURITSAS*. Sans toi Dimitri, je serais passée à côté de ma deuxième chance : *The right man, in the right place !* Toi mon ami de ma première vie d'étudiante, à nos souvenirs de préparation de nos Certificats de Pharmacologie avec le regretté Dr Marc VALLI. Cher Dimitri, sois ici remercié pour l'aide que tu m'as apportée et sois assuré de ma fidèle amitié.

A la mémoire du *Dr Marc VALLI*, avec qui j'aurais dû soutenir ma première thèse, que j'aurais aimé avoir à mes côtés pour ce retour à la médecine, et avec Maurice pour notre mariage. A l'Ami trop tôt disparu, quelques notes heureuses et mélodieuses s'élèvent vers toi et t'associent à mon travail. Tu restes présent dans nos pensées. Sois heureux où que tu sois, tu vis en nous.

*Au Pr François CIANFARANI*, toi qui as pris la suite du cabinet de ma tante, qui as connu mes débuts en médecine et m'as éveillée à la médecine légale, distrait avec des poésies classiques récitées à la perfection, ton érudition et nos réflexions philosophiques, qui m'as transmis les finesses des expertises médico-légales et permis de me former à l'anthropologie Odonto-médico-légale. Merci de m'avoir permis, avec quelques-uns, dont Marc, d'avoir l'incalculable privilège de caresser **le Crâne de Mozart !** Que de moments mémorables. Merci d'avoir été là.

## *A MA FAMILLE ET A MES AMIS :*

***A Maurice et Amaury :*** mes amours, ma force vitale. Vous êtes la synthèse de mes multiples vies. Nous avons tout partagé, mes espoirs, les joies, l'enthousiasme, vous m'avez écoutée, vous avez assisté à ma renaissance heureuse, mais aussi supportée pendant ces 3 années de sacrifices. Amaury, ne crois pas ce que tu as vu : travailler sur un ENT, ce n'est terrible que pour ta mère ! La médecine, c'est beau ! Ce ne sont pas que Quizz à une heure du mat. et RSCA interminables ! Sans vous deux, rien n'aurait été possible ! C'est à vous que je dédie ce travail, il est aussi le vôtre. Je vous Aime !

***A ma Maman chérie et à la mémoire de mon Papa.*** Vous êtes au plus profond de mon cœur. Maman, je sais à quel point cet aboutissement compte aussi pour toi. ENFIN ! Tu m'as si souvent dit ces dernières années que j'étais courageuse : je n'ai fait que vouloir te ressembler ! Tu es exemplaire, courageuse, déterminée et volontaire comme personne, pleine de qualités et de ressources. Sois assurée de mon immense Amour. Les valeurs que vous m'avez transmises sont un trésor, merci de m'avoir élevée comme vous l'avez fait avec Papa, auquel je pense si fort en écrivant ces lignes, il nous manque, mais je sais qu'il m'a accompagnée tout au long de ma vie, d'en Haut, il m'a guidée et m'a transmis sa Force et sa Rigueur.

***A ma tante Hélène,*** qui a suivi de près mon parcours, à nos discussions sur l'obstétrique moderne. Tu aurais pu attendre quelques mois et plus, avant d'aller les rejoindre au Ciel. Miss U.

***A tous les miens.*** A la mémoire de ma première fan, ma belle-mère et de Jean ! Dora, j'entends d'ici-bas votre joie et vos éloges ! A ma tante Jackie, mes premières visites chez des patients c'était avec toi ! Ton soutien m'est précieux, merci d'être toujours là. Je t'aime. A tonton Raph : ton regard de pharmacien m'aura été utile, ta philosophie de la vie, un exemple ! Carpe diem.

***A Christel S.*** Tu es celle qui m'a motivée ! Celle grâce à qui j'ai repris espoir. Tu as allumé l'étincelle et tu as entretenu le Feu sacré ! Ma reprise de la médecine après ces années de politique, c'est à toi que je la dois. J'ai toujours eu une affection spontanée pour toi, j'ai compris pourquoi et surtout que je ne m'étais pas trompée sur tes qualités. Merci d'avoir été là, sur ma route, comme la Providence ! Une Amie pour la vie. Avec toute ma reconnaissance et mon indéfectible amitié.

***A Carole V-L,*** quelle chance inouïe nous avons eue de nous rencontrer au Ministère de la Santé ! Ma « sister in arms ! » comme tu le dis ! Être 2 aura été notre force. Tu as adouci mon parcours d'internat bis. Ensemble, nous sommes allées plus loin, plus vite et d'un pas plus léger ! Faisons en sorte de conserver ces liens hors du commun. A très vite !

*A François C*, un grand merci, il n'y a pas de petit geste, il n'y a que des preuves d'amitié. Tu as su me tendre la main quand j'en ai eu besoin. Sois-en ici remercié.

*A Marianne, A Isabelle*, mes amies-sœurs, mes amies-cœur, la distance physique ne vous a pas séparées de moi, merci d'avoir été dans mes pensées comme soutien permanent. Je vous aime. Mais il faudra bien qu'on se retrouve en vrai !

*A Laure C*, ma grande Amie, si heureuse de te retrouver comme je l'étais ado à chacune de tes descentes dans le Sud. Merci pour ton soutien tout au long de ce travail. Tes petits passages pour me distraire et tes coups de fil. Vivement le temps de déguster de longs moments complices en Bourgogne ou à Hyères !

*A Marie-Antoinette*, ma Corse préférée. A nos soirées fou-rires, nos karaokés avant l'heure. Je pense souvent à toi et à l'excellent médecin que tu aurais fait. Tu es restée une fidèle amie et à mes remerciements j'associe ta famille, Eliane et le souvenir de tous les autres si généreux et chaleureux, ton adorable maman, et Toussaint. J'aime te retrouver. Il me tarde de venir rue Fesch !

*A nos amis, vous tous, famille, cousins, sans oublier mes chers Campanais*, vous tous que j'ai et que nous avons délaissés ces dernières années, merci de votre compréhension et de vos discrètes attentions. La Vie va pouvoir reprendre les amis !

---

## *TABLE DES MATIERES*

---

INTRODUCTION .....	p.5
PREMIÈRE PARTIE : LE CANNABIS MÉDICAL.....	p.7
A - LA PLANTE : Cannabis sativa L. ....	p.7
I-    Historique de l'utilisation médicale du cannabis dans le monde.....	p.7
II-   Botanique du cannabis : une taxonomie controversée en évolution. ....	p.16
III-  Composition chimique générale de Cannabis sativa L.....	p.20
B - LES CANNABINOÏDES UTILISÉS EN MÉDECINE.....	p.21
I-    Les cannabinoïdes exogènes naturels : Phytocannabinoïdes.....	p.21
1. Le delta-9-tétrahydrocannabinol ( $\Delta$ -9-THC) ou THC. ....	p.21
2. Le Cannabidiol (CBD). ....	p.22
3 Association $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol (THC)-Cannabidiol (CBD)....	p.23
II-   Les cannabinoïdes exogènes synthétiques .....	p.24
1. Exocannabinoïdes de synthèse à usage médical.....	p.24
2. Exocannabinoïdes de synthèse, illégaux.....	p.24
III-  Les cannabinoïdes endogènes et le système endocannabinoïde (S.E.C)...	p.24
1. Les récepteurs cannabinoïdes.....	p.25
a- Les récepteurs CB1 (CB1R).....	p.25
b- Les récepteurs CB2 (CB2R).....	p.25
c- Les récepteurs vanilloïdes à potentiel transitoire (TRPV1).....	p.26
d- Les récepteurs GPR55.....	p.26
e- Les récepteurs GPR119.....	p.26
2. Les ligands endogènes : les endocannabinoïdes.....	p.26
a- L'Anandamide et le 2-AG.....	p.26
b- Biosynthèse des endocannabinoïdes.....	p.27
IV-  Mécanisme d'action des cannabinoïdes.....	p.28
1. Généralités.....	p.28
2. Pharmacodynamie des phytocannabinoïdes.....	p.30
a- Le THC.....	p.30
b- Le CBD.....	p.30

	3. Pharmacodynamie des endocannabinoïdes.....	p.31
	a- L'anandamide.....	p.31
	b- Le 2-AG.....	p.31
V-	Intérêt médical et contre-indications des cannabinoïdes.....	p.32
	1. Douleurs neuropathiques.....	p.32
	2. Épilepsies sévères. . . . .	p.33
	3. Soins de support en oncologie . . . . .	p.34
	4. Situations palliatives. . . . .	p.34
	5. Spasticités douloureuses (SEP et autres pathologies du SNC).....	p.35
	6. Autres pathologies.....	p.35
	a- Maladie d'Alzheimer.....	p.35
	b- Maladie de Parkinson.....	p.36
	c- Athérosclérose.....	p.36
	d- Obésité.....	p.36
	7. Contre-indications à l'utilisation du cannabis médical.....	p.36
	8. Les médicaments à base de dérivés cannabinoïdes. . . . .	p.37
	a. Le dronabinol (MARINOL®).....	p.37
	b. Le nabiximol (SATIVEX®).....	p.37
	c. Le cannabidiol (EPIDYOLEX®).....	p.38
	d. Le nabilone (CESAMET®).....	p.38
	e. Les sommités fleuries.....	p.38
VI-	Le cannabis médical dans le monde. . . . .	p.38
	1. Evolution de la législation.....	p.38
	2. La législation dans le monde. . . . .	p.39
	a. Etats-Unis.....	p.39
	b. Canada.....	p.41
	c. Israël.....	p.42
	d. Pays-Bas.....	p.42
	e. Italie.....	p.43
	f. Allemagne.....	p.44
	g. Grande-Bretagne.....	p.44
	h. Le reste du monde.....	p.45
VII-	Le cannabis médical en France et l'expérimentation de l'ANSM. ...	p.46
	1. La réglementation.....	p.46
	2. Les médicaments cannabinoïdes disponibles . . . . .	p.47

VIII-	L'expérimentation. ....	p.48
	1. La mise en place . ....	p.48
	2. Le déroulement de l'expérimentation. ....	p.49
	3. La fin de l'expérimentation. ....	p.51
	4. Et après ? ....	p.52
DEUXIÈME PARTIE : ETUDE AUPRÈS DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES DE PACA.		
A -	MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	p.54
I-	Design de l'étude. ....	p.54
	1. Type d'étude. ....	p.54
	2. Localisation. ....	p.54
	3. La période.....	p.54
II-	Population étudiée. ....	p.54
	1. Critères d'inclusion. ....	p.54
	2. Critères d'exclusion. ....	p.55
III-	Description des données. ....	p.55
	1. Création d'un questionnaire. ....	p.55
	a- Le critère de jugement principal. ....	p.55
	b- Les critères de jugement secondaires. ....	p.55
	2. Diffusion du questionnaire. ....	p.55
	3. Recueil des données. ....	p.56
	4. Éthique. ....	p.56
	5. Objectif principal. ....	p.56
	6. Objectifs secondaires. ....	p.56
	7. Méthodes d'analyses statistiques. ....	p.57
B -	RÉSULTATS. ....	p.59
I-	Analyse descriptive. ....	p.59
	1. Objectif Principal.....	p.59
	2. Objectifs secondaires. ....	p.59
	a- Caractéristiques des médecins.....	p.59
	b- Connaissances sur le cannabis et son utilisation médicale....	p.62
	c- Connaissances sur l'expérimentation. ....	p.64
	d- Attitude des médecins face à prescription de cannabis médical	p.65
	e- Motivations à prescrire. ....	p.66
	f- Freins à la prescription. ....	p.67
	g- Souhait de recevoir la thèse.....	p.68

II-	Analyse Statistique. ....	p.69
	1. Résultats statistiques.....	p.69
	a- Tableau 1 : Régression logistique sur les facteurs associés ....	p.69
	- Analyse univariée. ....	p.69
	- Analyse multivariée. ....	p.70
	b- Tableau 2 : Régression logistique avec intégration des variables «barrières» à la prescription de cannabis médical.....	p.71
	- Analyse univariée.....	p.71
	- Analyse multivariée.....	p.72
	2. Interprétation de l'analyse statistique. ....	p.73
	a- Caractéristiques et connaissances des médecins (Tableau 1)...	p.73
	b- Freins à la décision de devenir prescripteur (Tableau 2).....	p.73
C -	DISCUSSION. ....	p.74
I-	Objectif principal.....	p.74
II-	Objectifs secondaires.....	p.76
	1. Motivations à devenir prescripteurs de cannabis médical.....	p.76
	2. Freins à la prescription.....	p.81
III-	Forces et faiblesses de l'étude.....	p.84
	1. Les forces.....	p.84
	2. Les faiblesses.....	p.84
	3. Les biais.....	p.85
IV-	Perspectives.....	p.86
D -	ARTICLES.....	p.88
I-	L'article de Rachel MANOHARAN.....	p.88
II-	Notre article.....	p.90
E -	CONCLUSION.....	p.93
	BIBLIOGRAPHIE .....	p.95
	TABLE DES FIGURES.....	p.103
	TABLE DES CARTES .....	p.103
	ANNEXE 1 : Préambule au questionnaire Google-Forms.....	p.105
	ANNEXE 2 : Questionnaire Google-Forms.....	p.107
	ANNEXE 3 : Réponses au questionnaire : Résultats - Noms des variables .....	p.118
	ANNEXE 4 : Notre article, publié Drug and Alcohol review 4 octobre 2022.....	p.123
	Résumé et Abstract .....	p.128
	Serment d'Hippocrate.....	p.130

---

## *INTRODUCTION*

---

Plante millénaire dont l'usage médical empirique est attesté depuis 5000 ans, le cannabis est un produit complexe et controversé, qui s'il appartient au domaine biomédical, reste indissociable du champ sociétal au sein duquel il fait débat.

L'usage médical du cannabis bénéficie ces dernières décennies d'un regain d'intérêt en raison de la découverte majeure du système endocannabinoïde et de ses actions physiologiques chez l'homme, trente ans après l'isolement et la synthèse du THC, premier principe actif de *Cannabis sativa* L., , alors même que le cannabis venait d'être classé dans la convention unique de l'ONU parmi les drogues les plus dangereuses et sans utilité médicale.

La plante représente un espoir de soulagement de situations pathologiques en impasse thérapeutique. On assiste alors à un élan de légalisation du cannabis médical qui peu à peu gagne tous les continents. Des études sérieuses viennent valider l'intérêt médical de la plante toujours classée comme stupéfiant, dans quelques indications précises. Dans ces circonstances, la France décide en 2018 qu'elle ne peut pas se maintenir en retrait.

Riche des enseignements des expériences extranationales, l'ANSM est chargée de mener une expérimentation en vue d'éprouver et d'adapter un parcours de mise à disposition de cannabis médical dans 5 indications et d'en mesurer les effets. L'expérimentation française a débuté le 21 mars 2021, prévue pour durer 2 ans, elle vient d'être prolongée d'un an.

Le succès de l'expérimentation repose sur l'adhésion des médecins généralistes en nombre suffisant, susceptible de permettre un bon maillage du territoire pour offrir aux patients l'égalité de l'accès au cannabis médical. Porte d'entrée dans le système de santé français, ils sont les garants de la continuité des soins. Leur implication est essentielle.

Nous avons donc décidé d'explorer le positionnement des médecins généralistes de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA), vis à vis de la possibilité de devenir prescripteur de cannabis médical, alors même qu'ils sont confrontés au quotidien aux problèmes médicaux que pose l'usage illicite de cannabis "récréatif". Quelle connaissance ont-ils de l'expérimentation et de cette plante oxymore à la fois drogue et médicament ?

Seront-ils prescripteurs de cannabis médical? Quels sont leurs freins ou leurs motivations ?

Dans la première partie, nous retracerons le parcours historique des usages médicaux empiriques qui ont été faits de cette plante "suiveuse d'Homme", et après une rapide description botanique et

chimique du cannabis nous nous intéresserons à quelques-unes de ses propriétés physiologiques au travers du fonctionnement du système endocannabinoïde et de l'influence des phytocannabinoïdes sur celui-ci. Nous verrons ensuite l'évolution de la législation sur le cannabis dans le monde et la situation en France, à la veille de sa possible évolution avec l'expérimentation de l'ANSM. La deuxième partie sera consacrée à notre étude. Nous terminerons par l'article auquel notre travail a donné lieu en collaboration avec l'INSERM et l' Unité Mixte de Recherche 1252 SESSTIM (sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale) d'Aix Marseille Université, publié par la revue australasienne "Drug and Alcohol review" le 4 octobre 2022.

---

# *PREMIÈRE PARTIE*

## *LE CANNABIS MÉDICAL*

---

### A - LA PLANTE : Cannabis sativa L. ou chanvre

#### **I- Historique de l'utilisation médicale du cannabis dans le monde**

Plante complexe, Cannabis sativa L. est utilisée depuis près de 5000 ans pour ses vertus médicinales.

Sa diffusion géographique semble être étroitement liée aux activités et aux migrations humaines. De récentes études paléobotaniques génomiques identifient du cannabis poussant à l'état sauvage il y a environ 11700 ans en Asie centrale (1) près des montagnes de l'Altaï.

Cette région a été identifiée comme berceau des peuples nomades du paléolithique, des cueilleurs, qui ont très tôt rayonné en Eurasie et contribué à la migration de la plante dont on a trouvé ensuite des traces en Asie du Sud-Est, comme plante cultivée.

Le cannabis a ainsi été qualifié de « suiveur d'hommes ». (2)

La tige du cannabis fournissait de solides fibres pour les cordages et les filets de pêche, les graines, dénuées de propriétés psychoactives mais riches en protéines et acides gras, servaient à l'alimentation.

La découverte des propriétés psychoactives du cannabis serait probablement le fruit du hasard, à l'occasion du chauffage de la plante. Très tôt apparurent les premières sélections de plants selon les usages souhaités, effets euphorisants avec les pieds femelles, variétés pour l'alimentation ou pour les cordages. (3)

Au néolithique, le cannabis a diffusé en Chine où son utilisation apparaît à travers de multiples rites religieux dès -2800 ans. Dans la province ouïgoure du Xinjiang au nord-ouest de la Chine, l'archéologue Hongen Jiang découvre dans une tombe de -2500 ans le squelette d'un homme entouré de 13 plants de cannabis. (4)

Les premières traces des vertus médicinales du cannabis auraient été décrites par l'empereur chinois botaniste mythique Shen Nung 2800 ans avant JC et citées dans le « Shen Nung Pen ts'ao king », traité de plantes médicinales écrit plus tardivement. On y distingue déjà les plants femelles

forts en énergie Yin et les plants mâles Yang avec des effets psychoactifs différents, dont l'intensité et le type dépendent également de variations d'espèces. Le caractère chinois signifiant « cannabis » est « Mâ » et celui-ci apparaît dans les compositions de mots concernant l'anesthésie.(5)

Des chirurgiens de la dynastie Han utilisent des potions contenant du cannabis pour anesthésier les blessés en pré et en per opératoire.(3) Il y est relaté l'usage de la plante comme antalgique dans la crise de goutte ou les rhumatismes, en neurologie pour le traitement des « absences mentales », mais aussi comme antipaludéen ou comme orexigène.



Figure 1: Extractions de reconstitutions du "Shen Nung pen ts'ao king" : Première pharmacopée connue. Il y représente les effets cliniques des herbes médicinales potentiellement utiles qu'il aurait personnellement testées. Les effets du cannabis y sont répertoriés.

En Égypte ancienne, les utilisations médicales du cannabis contre les inflammations, le glaucome, la dépression et les douleurs de l'accouchement, sont mentionnées sur trois papyrus, de 1700 av JC à 1300 av JC. Le plus connu, exposé à la bibliothèque de Leipzig, le Papyrus d'Ebers découvert à Thèbes, est le premier véritable traité médical original, daté entre le 16<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> siècle avant notre ère. Il mesure 20 m de long sur 30 cm et décrit avec précision les signes cliniques, interventions chirurgicales. Il contient une importante pharmacopée à base de plantes. (6)



Figure 2 : Papyrus d'Ebers. *Traité de Médecine* (1500 av. JC) Bibliothèque de l'Université de Leipzig.

D'autres données suggèrent que les assyriens (Moyen-Orient) connaissaient également les effets psychoactifs du cannabis et l'utilisaient à des fins médicales en topique pour lutter contre les œdèmes et les hématomes et par voie systémique en traitement de la dépression, de l'impuissance, de l'arthrite et des calculs rénaux.

En Inde, dans le 4ème livre des Vedas, l'Atharvaveda, de 1600 à 1400 av JC, le cannabis, herbe sacrée, ou « Bhang » utilisé pour les offrandes à Shiva est aussi utilisé à des fins thérapeutiques. Entre 1200 et 800 av JC, la médecine ayurvédique répertorie ses effets analgésiques, antalgiques, anticonvulsivants, hypnotiques, tranquillisants, anti diarrhéiques, fébrifuges, anti-inflammatoires, antibiotiques en topique et contre la lèpre. Le potentiel toxique y est précisé. (7–9)

En Europe, du 6ème au 5ème av JC, le cannabis est lié aux incursions des Scythes, tribus nomades venant des steppes du nord de la Mer Noire. Ils répandent l'usage religieux du cannabis de la Sibérie vers l'Europe de l'Est et la Grèce. Hérodote, l'historien grec (484-425 av JC), décrit dans « Des Guerres Médiques », la joyeuse et parfumée ivresse délirante résultant de l'inhalation des fumées lors des cérémonies religieuses où sommités fleuries et graines du chanvre sont jetées sur des charbons ardents. (10) Au 1<sup>er</sup> siècle de notre ère, Dioscoride, médecin botaniste grec auteur du traité de « *De Materia Medica* » expose les propriétés analgésiques du cannabis et le recommande comme traitement de l'otalgie. (11).

Galien (129 à 210 de notre ère) évoque le cannabis en traitement de troubles digestifs et note ses effets psychoactifs à forte dose.

Quant à la Rome antique, c'est Pline l'Ancien, qui fait état de l'utilité de *Cannabis sativa* dans le traitement de la goutte et des brûlures.

Chez les arabes, en 685, un des plus grands médecins de l’Islam, Rhazès, signale les propriétés antihelminthiques, diurétiques, antiémétiques, anti convulsivantes, antalgiques, anti-inflammatoires et emménagogues de la plante.(12)

La colonisation romaine, amène une première fois l’usage médical du cannabis jusque dans les îles britanniques. Au IX<sup>e</sup> siècle, le « Old English Herbarium Manuscrit » prône son utilisation en topique pour les plaies et en boisson pour les douleurs abdominales.

Pendant la même période de nombreux savants arabes, persans et juifs, ont conservé la connaissance grecque. Avicenne et Maïmonide en élargissent la liste des indications pour englober les maladies parasitaires et gynéco-obstétricales.

Au moyen-âge, en Europe, Hildegarde Von Bingen, abbesse herboriste, décrit le cannabis dans son « Physica » et Rabelais, médecin, cite la plante, la dénommant de façon fantaisiste « Pantagruelion » au milieu du XVI<sup>e</sup> siècle. Il en recommande l’usage pour soigner les plaies, les brûlures, calmer les rhumatismes, crampes et douleurs spastiques et mentionne ses propriétés psychotropes.(11)

En Europe, si les premières indications médicales du cannabis datent du moyen-âge, c’est véritablement avec l’essor des colonisations que l’on va assister à la redécouverte et à l’engouement pour faire des propriétés de cette plante, un usage thérapeutique. Les médecins qui accompagnent les armées napoléoniennes à la Campagne d’Égypte s’intéressent aux propriétés du cannabis et le Dr Desgenettes rapporte en France des échantillons à des fins d’études, qu’il confie à Lamarck.

En Jamaïque, Rubin et Comitas étudient au XIX<sup>e</sup> siècle les composantes médicales et psychiatriques de l’usage de la marijuana et rapportent son effet stimulant pour travailler, son utilisation pour traiter les nausées de la femme enceinte, les douleurs rhumatismales et la dépression.

Le Dr William Brooke O’Shaughnessy, médecin irlandais découvre en Inde les plantations de chanvre. En 1839, à Calcutta, il décide d’en étudier les propriétés médicinales et ses effets sur l’Homme, qu’il publiera dans le Provincial Medical Journal en 1843.

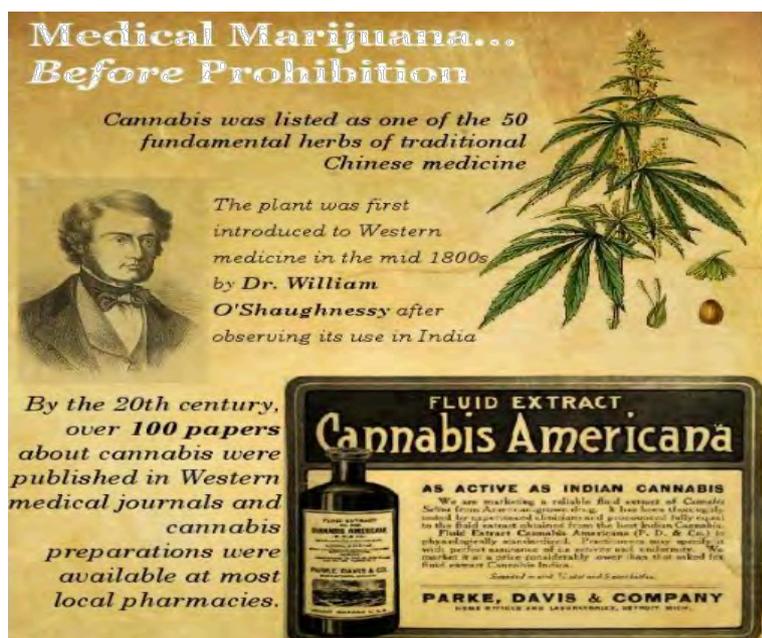


Figure 3 : Illustration à la gloire du Dr O'Shaughnessy et du cannabis médical.

C'est ainsi que le cannabis sativa devient « **chanvre indien** » et sera importé en Europe. (13)

**Le premier cannabis médical sera commercialisé en Angleterre en 1841** par un pharmacien londonien, Monsieur Squire à qui le Dr O'Shaughnessy avait fourni des extraits cannabiques, ouvrant la voie au développement des premières préparations pharmaceutiques aux formes galéniques variées. Il sera prescrit à but antalgique, antispasmodique et anti-inflammatoire.

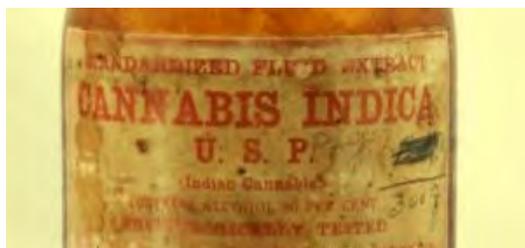


Figure 4 : Étiquette de l'extrait de cannabis du XIXème siècle fabriqué par Eli Lilly. Hash, Marijuana and Hemp Museum, Amsterdam.

Au même moment, en France, alors que la pandémie de choléra frappe l'Europe dans les années 1830 à 1850, médecins, pharmaciens, multiplient les travaux et pensent que les vertus de la résine de cannabis, le haschisch, peuvent juguler les épidémies qui déciment les populations jusqu'au cœur des villes.

En 1840, dans le traité médical intitulé « De la peste ou typhus d'Orient » du Dr Louis-Rémy Aubert-Roche, le médecin en chef de la Compagnie du Canal de Suez préconise pour la première fois l'usage du cannabis médical et affirme que le haschisch a permis la guérison, administré à faible dose avec du café, de sept patients traités à Alexandrie et au Caire, atteints de la peste, dont

il pensait que c'était une pathologie du SNC : « La peste, est une maladie des nerfs. Le haschisch, une substance qui agit sur le système nerveux a donné les meilleurs résultats. C'est pourquoi je pense qu'il s'agit d'une drogue à ne pas négliger », écrit-il.

A la même période, le Dr Jacques-Joseph Moreau de Tours, fondateur du célèbre "Club des Haschischins", consacré à l'expérimentation des drogues opium et haschisch, affirme avoir guéri à l'Hôpital Bicêtre ses patients atteints de troubles mentaux par le haschisch. En novateur, il les attribue à des "lésions fonctionnelles liées à une modification moléculaire insaisissable". (12)

Entre science et littérature, l'Hôtel de Lauzun sur l'Île Saint-Louis à Paris, accueille Théophile Gautier, dont les descriptions des effets du haschisch parues dès 1843 sont connues (hyperesthésie des sensations, surtout auditives, dilatation du temps et apparition de figures grotesques), Balzac qui décrit après une unique et faible consommation « dormir toujours après son réveil et être sans volonté », Baudelaire (plutôt en observateur pour le cannabis), Nerval, Daumier, pour des séances de drogue appelées « Fantasias ».

Les travaux de Moreau de Tours, résultant de sa propre expérimentation des effets de sa consommation de haschisch entreprise lors de ses voyages en Asie Mineure et au Moyen-Orient, poursuivie à son retour (14), sont repris dans son essai intitulé "Du haschisch et de l'aliénation mentale" en 1845.

Ils seront salués aux États-Unis, en Grande Bretagne, en Italie, qualifiés de "découverte d'une grande importance pour le monde civilisé", créant l'engouement pour le cannabis.

Mais tous déplorent néanmoins, dès 1830, la *difficulté de définir précisément la posologie efficace face à la grande variabilité des effets, selon les variétés et origines de plants ayant produit le haschisch.*

Des pharmaciens se lancent dans la détermination de la meilleure forme galénique (cigarettes médicinales, pastilles infusées popularisées par de belles publicités) et créent des teintures alcooliques de cannabis :

Edmond de Courtive nomme sa préparation "Hachischine". La concurrence est rude sur le droit de propriété entre celui-ci et le pharmacien Gastinel et ses soutiens, dont le médecin Willemin, qui convainc au passage l'Académie de Médecine en 1848 de l'efficacité du distillat dans le traitement du choléra : cette indication sera abandonnée après que 7000 parisiens ont succombé à la nouvelle épidémie de 1849 !

Seize ans après être entré dans la pharmacopée américaine, le cannabis entre dans la 3<sup>e</sup> édition de la pharmacopée française en 1866. Il y restera jusqu'en 1949.

La deuxième moitié du XIX<sup>e</sup> siècle voit l'**essor de la pharmacologie du cannabis.**

En 1896, les chimistes Spiveywood et Eastenfield extraient la Cannabine (résine très pure) et isolent le Cannabinol (CBN).

Les pharmaciens vendent des préparations magistrales à base de cannabis à partir des extraits de plantes exposés dans des bocaux sur les étagères de leurs officines.



*Figure 5 : Pot d'Apothicaire destiné à contenir du Cannabis.*

Au XX<sup>e</sup>siècle, l'apparition des premiers antalgiques opioïdes plus faciles à manier, conjuguée à une vague internationale de prohibition des drogues initiée en Californie en 1907, aboutissent au retrait du cannabis de la pharmacopée américaine en 1941.

En 1961, la plante, *Cannabis sativa* L., en raison de ses propriétés psychotropes est classée stupéfiant illégal parmi les substances les plus dangereuses, avec l'opium ou la coca, par la Convention unique sur les stupéfiants (ONU), qui avec 185 pays signataires en proclame l'absence d'utilité médicamenteuse.

Au même moment, en 1964, en Israël, le professeur Raphaël Mechoulam, en collaboration avec le professeur Yechiel Gaoni, parvient à isoler et à synthétiser la molécule de tétrahydrocannabinol (THC). Ses propriétés antalgiques, antispastiques, antiémétiques et orexigènes en cancérologie sont mises en évidence.

L'intérêt pour l'utilisation du cannabis médical renaît.

En 1970, en pleine période d'agitation et de bouleversement sociologique, la France réprime l'usage du cannabis par la loi 70-1320, alors même que les connaissances scientifiques laissent entrevoir des possibilités d'utilisation médicale.

Il faudra attendre les années 1990 avec la découverte majeure du système endocannabinoïde grâce à la biologie moléculaire, pour que l'intérêt pour l'usage médical du cannabis soit relancé.

L'industrie pharmaceutique développe alors des médicaments à base de cannabis.

On assiste alors au flux inverse qui avait prévalu à son retrait, avec le retour de son usage médical par les États-Unis, en Californie d'abord en 1996, au Canada en 2001, aux Pays-Bas en 2003, Israël en 2004, en Italie en 2013, en Allemagne en 2017, en ce qui concerne l'Europe et partout ailleurs sur les 5 continents.(15)

En France, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, (AFSSAPS) accorde en 2004 une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) pour le dronabinol (Marinol®), disponible aux États-Unis depuis 1986. Il ne peut être prescrit que par des algologues de centres de la douleur ou des neurologues et délivré par des pharmacies hospitalières.

Par décret du 5 juin 2013, paru au Journal Officiel de la République Française, l'AMM de médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés est rendue possible.

Le 8 janvier 2014, le Nabiximols, (Sativex®), obtient l'AMM pour les douleurs neuropathiques et la spasticité musculaire de la SEP. Accessible à la prescription par les neurologues, celui-ci n'est pas disponible, initialement, en raison d'un désaccord sur le prix de commercialisation.

Le 25 octobre 2019, en France, l'Assemblée nationale vote le projet d'expérimentation piloté par l'ANSM destiné à tester la validité des conditions du parcours de délivrance de cannabis médical.

Le 2 décembre 2020, la Commission des Stupéfiants des Nations Unies (CND) modifie, sur demande de l'OMS, le classement du cannabis et de ses dérivés, les ramenant à un niveau permettant la reconnaissance de leur utilité médicale potentielle, tout en conservant leur statut de stupéfiant.



Carte 1: Périodes d'implantation de Cannabis sativa dans le monde.



- |   |   |    |  |
|---|---|----|--|
| A | Inflorescence of male (staminate) plant | 7  | Pistillate flower showing ovary (longitudinal section) |
| B | Fruiting female (pistillate) plant      | 8  | Seed (achene*) with bract                              |
| 1 | Staminate flower                        | 9  | Seed without bract                                     |
| 2 | Stamen (anther and short filament)      | 10 | Seed (side view)                                       |
| 3 | Stamen                                  | 11 | Seed (cross section)                                   |
| 4 | Pollen grains                           | 12 | Seed (longitudinal section)                            |
| 5 | Pistillate flower with bract            | 13 | Seed without pericarp (peeled)                         |
| 6 | Pistillate flower without bract         |    |  |

Figure 6 : Planche botanique anglaise de Cannabis sativa L.



- \* Noms vernaculaires utilisés dans le commerce de stupéfiants, correspondant à la variété *Cannabis sativa ssp. indica*.

Cannabis dit “ruderalis” correspond à *C. sativa ssp. sativa var. spontanea*

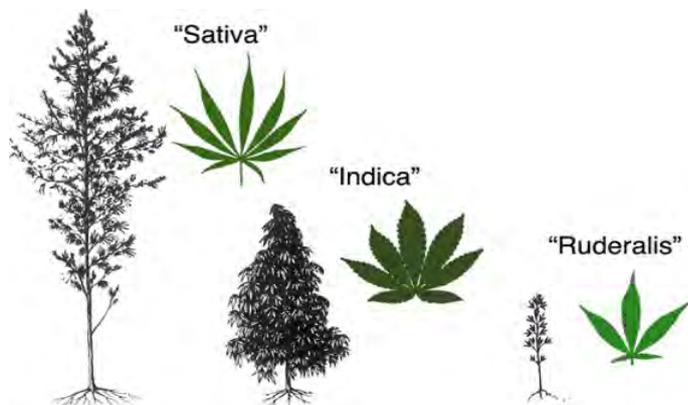


Figure 7 : *Cannabis sativa L.* - Taxonomie vernaculaire selon Anderson (1980) - Courtesy of the Harvard University Herbaria and Botany Libraries. (18)

Les progrès rapides réalisés récemment dans le domaine de la phylogénèse moléculaire sont venus éclairer d'un jour nouveau les oppositions de classification. *C sativa* présente des morphotypes différents selon les conditions climatiques, l'ensoleillement et les modes de culture.

Les récentes études ethnobotaniques à partir d'analyses génomiques de 110 cultivars (hybridations naturelles ou humaines par pollinisation de plants de variétés différentes) permettent de confirmer la zone d'origine de la plante à l'état sauvage et de retracer l'histoire génomique de la domestication du cannabis et de sa diffusion.

Cultivée à des fins multiples pendant plusieurs millénaires, (20) l'évolution du génome du cannabis suggère que la plante a été adaptée aux usages.

Les caractéristiques chimiques analysées permettent de distinguer 3 chémotypes :

-Le chémotypes 1 qui a le taux le plus élevé de  $\Delta$ -9-THC, à usage de drogue,

-Le chémotypes 2, intermédiaire, avec un rapport  $\Delta$ -9-THC /CBD = 1 et

-Le chémotype 3 , avec très peu de  $\Delta$ -9-THC, cultivé pour ses fibres.

Dans le chémotype 1, la production de  $\Delta$ -9-THC se fait sur les feuilles, recouvertes d'appendices épidermiques, les trichomes, qui sécrètent une résine dont la fonction naturelle est de protéger la plante des insectes et du soleil. Les teneurs en  $\Delta$ -9-THC sont maximales dans les feuilles des plants femelles non pollinisés, et se situent aux alentours de 20%.

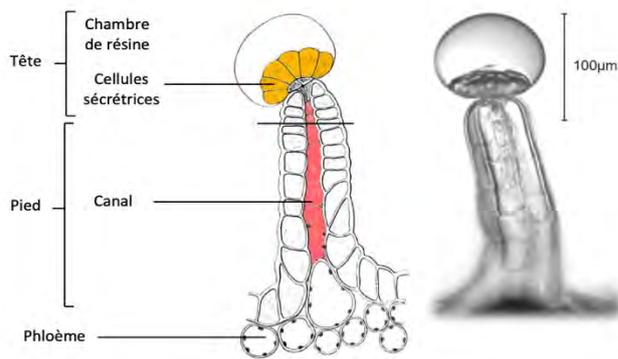
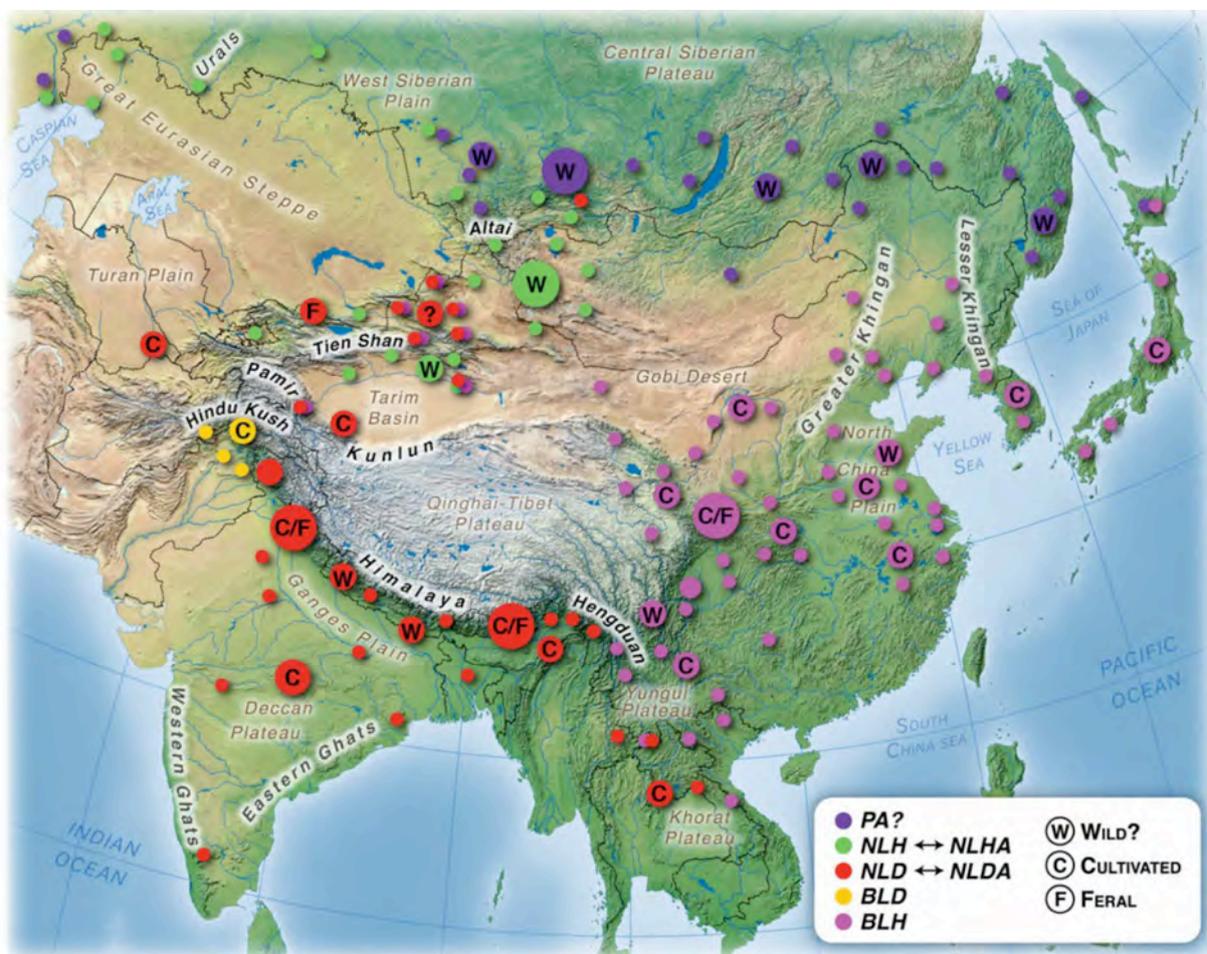


Figure 8 : Représentation schématique (à gauche) et Vue Microscopique d'un trichome pédiculé. (19)



Carte 2 : Aires de répartition en Asie des différents biotypes de cannabis et état de leur population. Diamètres des cercles proportionnels à la densité des populations (Cartographie de Matt Barbee). (21)

Légende des cartes 2 et 3 :

Acronymes des pools génétiques de Cannabis :

PA : Ancêtre putatif de *C. sativa* et *C. indica*, soit sauvage, soit anciennement sauvage. Utilisation fibres.

NLHA : Ancêtre du chanvre à feuilles étroites : *Cannabis sativa* ssp. *spontanea*

Ancêtre putatif de NLH ; plus probablement NLH sauvage.

Utilisations : Graines et fibres brutes

NLH : Chanvre à feuilles étroites : *Cannabis sativa* ssp. *Sativa*. Cultivé et sauvage

Utilisations : Graines et fibres textiles

BLH : Chanvre à larges feuilles : *Cannabis indica* ssp. *Chinensis* . Cultivé et sauvage

Utilisations : Semences et fibres textiles

NLDA : Ancêtre de la drogue à feuilles étroites - *Cannabis indica* ssp. *kafiristanica*

Ancêtre putatif des NLD ; plus probablement des NLD sauvages.

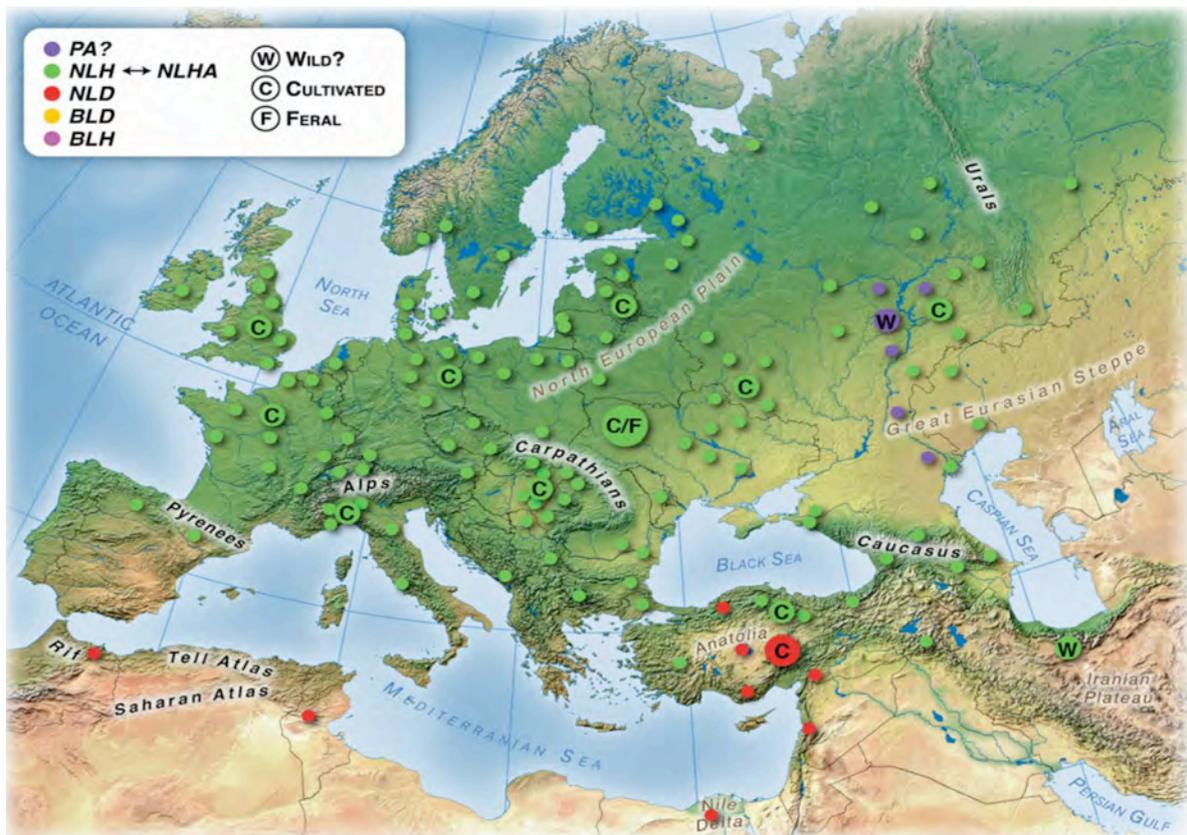
NLD : Drogue à feuilles étroites : *Cannabis indica* ssp. *Indica* . Cultivé et sauvage

Utilisations : Drogues - marijuana et haschisch ; également fibres et graines.

BLD : Drogue à larges feuilles. *Cannabis indica* ssp. *Afghanica*. Cultivé et peut-être sauvage.

Utilisations : Drogues-hashish

On note sur la carte 2 la localisation initiale du biotype sauvage wild « W » ancêtre putatif (PA) de *C. sativa* et *C.indica* au plateau de l'Altaï et la diffusion des variétés et de leurs cultivars.



Carte 3 : Aires de répartition des différents biotypes de cannabis et état de leur population en Europe et Eurasie.

Diamètre des cercles proportionnels à la densité des populations (Cartographie de Matt Barbee). (21)

### III- Composition chimique générale de cannabis sativa L

Cannabis sativa L. se compose de plus de 120 cannabinoïdes végétaux synthétisés naturellement par la plante, appelés **Phytocannabinoïdes** et d'environ 440 molécules non cannabinoïdes dont les Terpènes, Phénols, acides gras, Protéines, glucides, Vitamines A, E, B1, B2, B6.

Nous ne parlerons que des phytocannabinoïdes, bien que le rôle des terpènes commence à être suggéré.

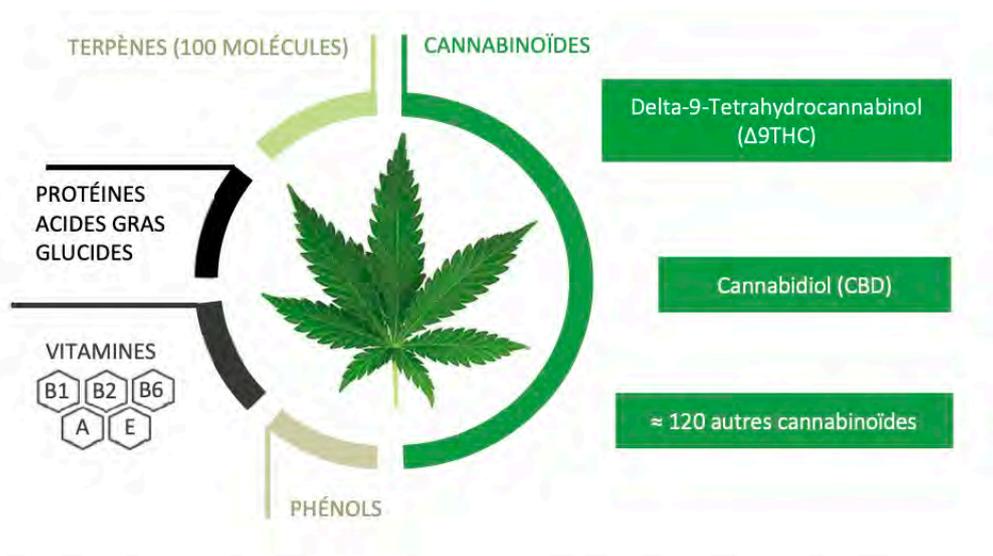


Figure 9 : Représentation graphique des composés contenus dans une feuille de Cannabis sativa L.

Les phytocannabinoïdes sont des cannabinoïdes exogènes naturels dérivés de la structure terpénophénolique à 21 atomes de carbone. Hydrocarbures dérivés de l'isopentyl-pyrophosphate couplés à un groupe phénol, ils sont hautement lipophiles donc peu solubles dans l'eau. Les atomes de carbone sont liés par des liaisons covalentes à l'exception d'une paire de carbone à liaison double. La position de cette double liaison varie et détermine des isomères entre lesquels la puissance des effets psychoactifs diffère.(22) L'acide cannabigérolique (CBGA) est le précurseur des cannabinoïdes les plus importants (THC, CBD, CBC, CBG).

Le Cannabinol (CBN) est issu de l'oxydation du THC sous l'influence de l'air et de la lumière, il n'est pas présent dans la plante fraîche. Premier cannabinoïde obtenu à l'état pur en 1933, mais concentré sous forme d'huile dès 1896. Il est légèrement psychoactif et possède des propriétés sédatives.(23).

La synthèse des cannabinoïdes fait intervenir des enzymes qui transforment les molécules précurseurs par décarboxylation pour donner les cannabinoïdes.

On dénombre plus de 120 phytocannabinoïdes répartis en 11 familles, présents dans la plante en proportion variable dans une même variété et en proportion variable selon la partie de la plante concernée (gradient croissant des racines vers les sommités florales). La concentration en phytocannabinoïdes dans la plante diffère notamment en fonction de facteurs génétiques et environnementaux (lumière, température, humidité, ...).

Les principaux phytocannabinoïdes sont :

- Delta-9-tétrahydrocannabinol ( $\Delta$ -9-THC) ou THC
- Delta-8-tétrahydrocannabinol, isomère du précédent
- Cannabinol ( CBN)
- Cannabidiol ( CBD)
- Cannabicyclol ( CBL)
- Cannabitrinol ( CBT)
- Cannabigérol ( CBG)
- Cannabichromène (CBC)
- Cannabielsoïne (CBE)
- Cannabinodiol (CBND)
- etc.

## B - CANNABINOÏDES UTILISÉS EN MÉDECINE

### **I- Cannabinoïdes exogènes naturels : Phytocannabinoïdes**

Ce sont les cannabinoïdes issus de *Cannabis sativa* L.

Nous limiterons notre propos aux caractéristiques des 2 principales molécules de cannabinoïdes naturels synthétisés dans le règne végétal et actuellement utilisées en médecine : le THC et le CBD.  
(24)

#### **1. Delta-9-tétrahydrocannabinol ( $\Delta$ -9-THC) ou THC**

Le delta-9-tétrahydrocannabinol est la substance la plus étudiée et la plus connue pour ses propriétés psychoactives, responsables des effets euphorisants, mais aussi de ses multiples effets indésirables, en particulier neuropsychiques. Il est inscrit sur la liste des stupéfiants.

Sa structure principale est composée de trois cycles : un cycle cyclohexane A, un cycle pyrane B (5 atomes de carbone et un d'oxygène, dans le cercle vert) un cycle phénol C avec une chaîne latérale de cinq carbones. Sa formule est :  $C^{21}H^{30}O^2$

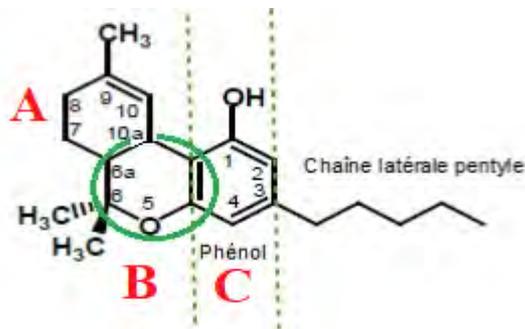


Figure 10 : Configuration chimique du THC. Groupe méthylène -CH<sub>2</sub> (dans le cercle vert)

C'est une molécule liposoluble. Cette caractéristique chimique explique son rapide passage de la barrière hémato-encéphalique et son stockage dans les adipocytes de l'organisme, avec relargage lent. C'est le principal composant psychoactif du cannabis dont l'action sur le cerveau est directe et rapide.

Le métabolisme du  $\Delta$ -9-THC est principalement hépatique sous l'influence des cytochromes P450. L'élimination est principalement fécale (65%) et urinaire (20%) et la demi-vie d'élimination est estimée à 4,1 jours chez les usagers chroniques. (25)

#### Perspectives thérapeutiques avancées par certains auteurs :

- Psychiques : Euphorisant, anxiolytique ou anxiogène.(24) (26)
- Antalgique par analgésie, anti-inflammatoire (27), (28), (29), (30)
- Neurologiques : Douleur, tremblements, spasticité de la SEP (31) (32), (33), myorelaxant, antiémétique, orexigène (34) (35) (36)
- Bronchodilatateur,(37)
- Anti-tumoral. (35), (30)
- Anti-glaucomateux (35)
- Cardiovasculaire : Anti-HTA, anti-athéromateux (38)
- Métabolique : diabète, obésité (39), (38)

## 2. Cannabidiol (CBD)

Le CBD a une structure proche de celle du THC, avec une modification au niveau du cycle pyrane. Ce cycle s'ouvre sur une fonction alcool -OH et un groupe méthylène -CH<sub>2</sub>.

Sa formule chimique :  $C^{21}H^{30}O^2$ , est identique à celle du THC, dont il partage également la masse molaire. Leur différence réside dans leur structure moléculaire.

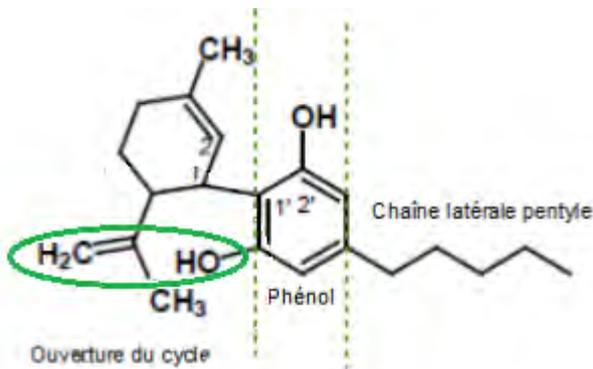


Figure 11 : Configuration chimique du CBD.

#### Perspectives thérapeutiques avancées par certains auteurs:

- Psychiques : anxiolytique, relaxant, antipsychotique, antidépresseur, somnifère. (26), (35), (40), (41)
- Antalgique sur les douleurs chroniques rhumatismales, inflammatoires, neuropathiques (27), (34), (42)
- Neurologiques : antiépileptiques : par diminution de l'excitabilité neuronale (43), protecteur neuronal par action anti oxydante et anti inflammatoire (ralentirait la progression de la maladie d'Alzheimer). (35), (44)
- Anti-tumoral par action anti-angiogénèse, anti rejet post greffe médullaire (12)

### 3 Association $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol (THC)-Cannabidiol (CBD)

Des études ont mis en évidence une potentialisation mutuelle des effets bénéfiques des molécules respectives de THC et de CBD entre elles ainsi qu'une modulation négative du CBD sur les effets psychoactifs indésirables du THC. Cet effet du CBD permet en affinant la titration du mélange des deux molécules, d'utiliser au mieux les phytocannabinoïdes en thérapeutique.(32), (45) Par exemple, THC et CBD naturels sont associés dans un même médicament, le Sativex ® indiqué pour la spasticité douloureuse de la sclérose en plaque. Nous verrons que l'expérimentation sur le cannabis médical menée par l'ANSM, permet également l'ajustement des proportions CBD/THC, afin d'obtenir les effets les plus efficace pour un patient donné, à un moment donné, avec le moins d'effets indésirables. (Titration du traitement).

## II- Cannabinoïdes exogènes synthétiques : Exocannabinoïdes synthétiques

### 1. Exocannabinoïdes de synthèse à usage médical

Des cannabinoïdes ont été synthétisés dans un but thérapeutique et autorisés progressivement dans différents pays.

Le nabilone (Cesamet®) est un analogue synthétique du THC.

Le dronabinol (Marinol®) dérivé synthétique du delta-9-THC. Il délivre l'isomère trans du  $\Delta^9$ -THC

### 2. Exocannabinoïdes de synthèse, illégaux

Depuis les années 2000, plusieurs dizaines de cannabinoïdes ont été synthétisés et leur usage détourné vers un usage récréatif illégal. (46) Spices, K2...

Nous n'en traiterons pas dans ce travail.

## III- Les cannabinoïdes endogènes et le système endocannabinoïde

C'est à la suite de l'identification du THC par Mechoulam en 1964 que les recherches sur le mode d'action du cannabis sur les mammifères se sont intensifiées.

Ainsi, vingt ans plus tard, un récepteur du THC couplé aux protéines G de type Gi/o (inhibitrices) est identifié chez l'homme, nommé récepteur aux cannabinoïdes de type 1 (CB1R ou CB1) (47).

Un autre récepteur est ensuite identifié, le récepteur aux cannabinoïdes de type 2 (CB2R ou CB2).(48) C'est la découverte de l'altération des récepteurs CB1 et CB2 dans certaines pathologies qui a lancé la recherche sur la voie d'un usage thérapeutique du THC.

La découverte de ces récepteurs a conduit à la découverte de cannabinoïdes endogènes, qui sont leurs ligands : Arachidonoyl-éthanolamide (Anandamide ou AEA) découvert en 1992, (49) (50) suivi en 1995 par le 2-arachidonoyl-glycérol (2-AG), isolé par Méchoulam et Segiura en 1995. (51) (50)

Ces ligands (AEA, 2-AG) sont appelés **endocannabinoïdes**. Ils sont synthétisés et dégradés rapidement par les neurones sans stockage dans des vésicules synaptiques. (50)

Le système endocannabinoïde (SEC) , se définit par le mode d'action combiné des *récepteurs* spécifiques couplés à des protéines G, d'une part, avec les ligands endogènes (AEA et 2-AG) aussi appelés *endocannabinoïdes* d'autre part. Les enzymes capables d'intervenir dans la biosynthèse, transport et la dégradation des ligands, en font partie. (39,52)

Le SEC intervient dans la modulation neuronale.

## 1. Les récepteurs cannabinoïdes

Les récepteurs cannabinoïdes sont ubiquitaires , avec des affinités différentes : cerveau, organes périphériques, glandes et cellules immunitaires, tissus conjonctifs.

Deux récepteurs principaux ont été identifiés : les récepteurs cannabinoïdes de type 1, CB1R, et les récepteurs cannabinoïdes de type 2, CB2R.

Ils reconnaissent les ligands agonistes et antagonistes pour produire des effets distincts en aval.

### a- Les récepteurs CB1 (CB1R)

Ils sont essentiellement localisés au niveau du système nerveux central et tout particulièrement dans le cortex préfrontal, le striatum, l'hippocampe, ganglions de la base, le cervelet et dans le système nerveux périphérique, le long des voies de la douleur (neurones afférents primaires et moelle épinière). L'activation du CB1R est responsable des effets psychotropes des cannabinoïdes. On le trouve en moindre quantité dans les tissus et organes périphériques : système immunitaire, cœur, poumon, ovaires, testicules, tractus gastro-intestinal, foie, pancréas, adipocytes, cellules musculaires lisses et système osseux.

La localisation des CB1R au niveau cérébral explique les perturbations mnésiques, psychomotrices et cognitives présentées par les consommateurs de THC et pourrait expliquer sous réserve d'études plus approfondies, un lien entre schizophrénie et exposition précoce (in utero ou adolescence) au THC qui agit sur le cortex préfrontal.(53)

### b- Les récepteurs CB2 (CB2R).

Ils ont une distribution essentiellement limitée aux tissus périphériques du système immunitaire, à la microglie, qui correspond aux cellules immunitaires cérébrales. Ils sont aussi exprimés dans les cellules osseuses, endothéliales, le système gastro-intestinal, testicules, et les adipocytes.

Ils seraient responsables des effets immunomodulateurs des cannabinoïdes.

Ils joueraient donc un rôle important dans l'homéostasie du système immunitaire.

Des expériences sur des souris dépourvues de CB2R ont mis en évidence le rôle de ces récepteurs dans de nombreuses maladies telles que les maladies inflammatoires, neurodégénératives (SEP,

Alzheimer, Parkinson, troubles neurocognitifs associés au VIH 1) ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), athérosclérose, ostéoporose, hépatopathies, cancers, douleurs. Les agonistes sélectifs du CB2R joueraient donc un rôle potentiel pour lutter contre ces maladies. Il existe au sein du système endocannabinoïde d'autres récepteurs (54) tels que les récepteurs vanilloïdes à potentiel transitoire (TRPV1), les récepteurs GPR55, GPR119, GPR18 ou les récepteurs PPAR  $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  (peroxysome proliferator-activated receptor).

#### c- Les récepteurs vanilloïdes à potentiel transitoire (TRPV1)

Ils contrôlent des canaux ioniques qui modulent le flux d'ions à travers la membrane cellulaire, en influant de cette manière sur la conductance de l'influx nerveux et la transmission, la modulation et l'intégration des stimuli nocifs. Ils sont impliqués dans la reconnaissance des stimuli thermiques et nociceptifs et dans les mécanismes modulant l'inflammation locale (55).

#### d- Les récepteurs GPR55

Ce sont des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) dont les voies de transduction sont médiées par les protéines Gi2, Gi3 et Gq, et aboutissent à l'inactivation de la phospholipase. Ils se situent dans les régions du cerveau impliquées dans le contrôle des fonctions comme la mémoire, l'apprentissage et la coordination motrice, mais aussi dans des tissus périphériques comme les surrénales, la rate et seraient impliqués dans la régulation de la pression artérielle.

#### e- Les récepteurs GPR119

Ils démontrent un profil d'expression relativement proche de celui que l'on trouve principalement dans les tissus pancréatiques et intestinaux. Ils auraient un rôle dans le métabolisme du glucose et le mécanisme de l'obésité.(56)

## 2. Les ligands endogènes : les endocannabinoïdes

### a- L'anandamide et le 2-AG

Ce sont des molécules naturelles endogènes chez les mammifères qui agissent sur les récepteurs cannabinoïdes et déclenchent les voies de transduction du signal auquel est lié le récepteur.

Deux endocannabinoïdes ont d'abord été identifiés:

L'anandamide (arachidonoyl éthanol amide : AEA) puis le 2- arachidonoyl glycérol (2-AG).

Plusieurs autres ont depuis été isolés, deux autres anandamides et le 2-AG éther (57).

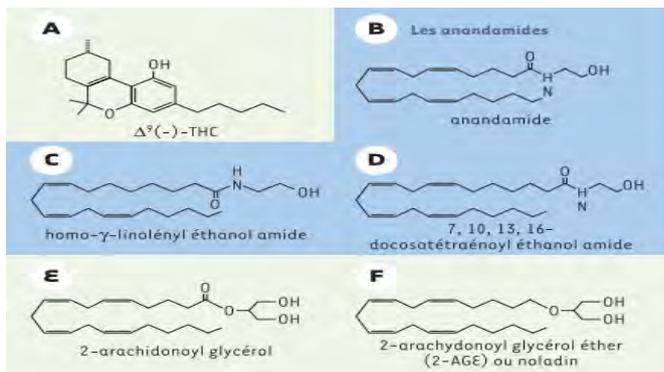


Figure 12 : Structure chimique des endocannabinoïdes. (57)

Anandamide et 2-AG n'agissent pas comme les neurotransmetteurs classiques qui sont stockés dans les vésicules synaptiques, puis libérés. Contrairement à eux, ils ne sont pas stockés.

Les endocannabinoïdes sont synthétisés dans les neurones et les astrocytes, "à la demande" pour s'adapter aux situations nociceptives ou pour compenser un déséquilibre, après stimulation de différents récepteurs conduisant à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires.

### b- Biosynthèse des endocannabinoïdes

Plusieurs voies, souvent concurrentes, sous-tendent à la fois la biosynthèse et l'inactivation des 2 endocannabinoïdes les plus étudiés, l'anandamide et le 2-arachidonoylglycérol(2-AG).(58)

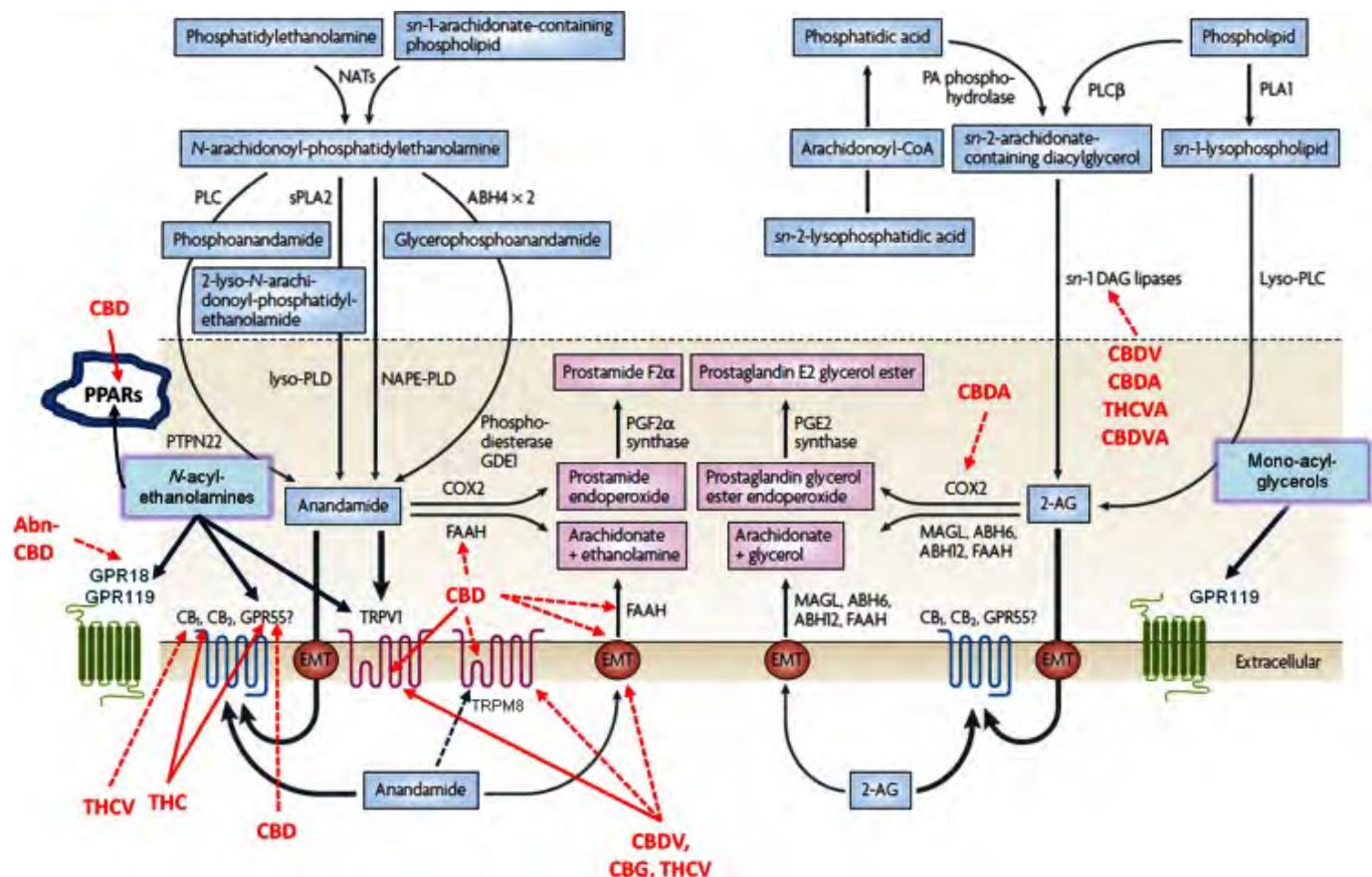


Figure 13 : Représentation schématique des précurseurs et biosynthèse des endocannabinoïdes.(58)

Les précurseurs biosynthétiques de l'anandamide, les N-arachidonoyl-phosphatidyléthanolamines, sont produits à partir du remodelage des phospholipides via l'action des N-acyl-transférases (NAT). Ils sont ensuite convertis en anandamide et 2-AG.

## IV- Mécanisme d'action des cannabinoïdes

### 1. Généralités.

Les études ont permis de distinguer parmi les cannabinoïdes qui agissent sur le système endocannabinoïde présent chez les mammifères :

- **Les phytocannabinoïdes** (CBD, THC, CBG...): cannabinoïdes exogènes synthétisés naturellement par *C. sativa* L.
- **Les endocannabinoïdes** (2-AG, AEA...): cannabinoïdes endogènes, synthétisés naturellement dans l'organisme des mammifères.
- **Les exocannabinoïdes** ou cannabinoïdes de synthèse (Médicamenteux ou illégaux : Spice, K2...): cannabinoïdes exogènes synthétiques, fabriqués par l'industrie chimique.

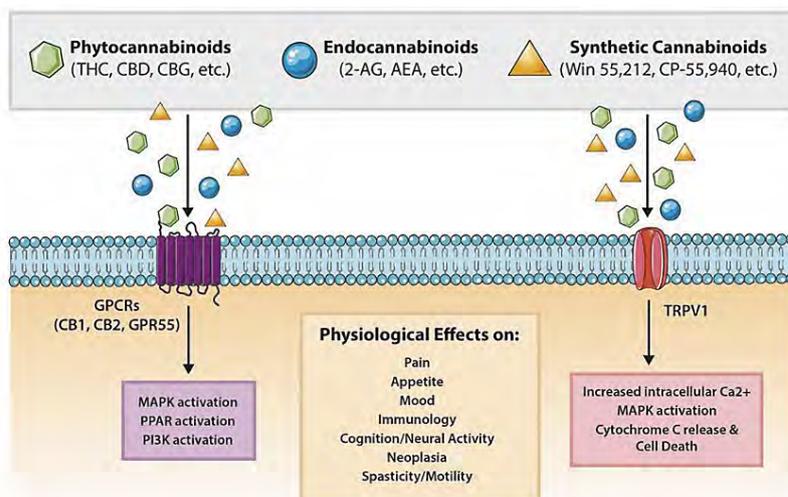


Figure 14 : Voies de signalisation et effets des ligands cannabinoïdes.

Quels que soient les types de ligands cannabinoïdes (phytocannabinoïdes, endocannabinoïdes ou cannabinoïdes de synthèse médical), ils interagissent principalement avec les récepteurs cannabinoïdes des protéines G (RCPG ou GPCR en anglais), comme les CB1R et CB2R et le GPR55, ou avec les TRP, comme le TRPV1, pour produire un effet physiologique.

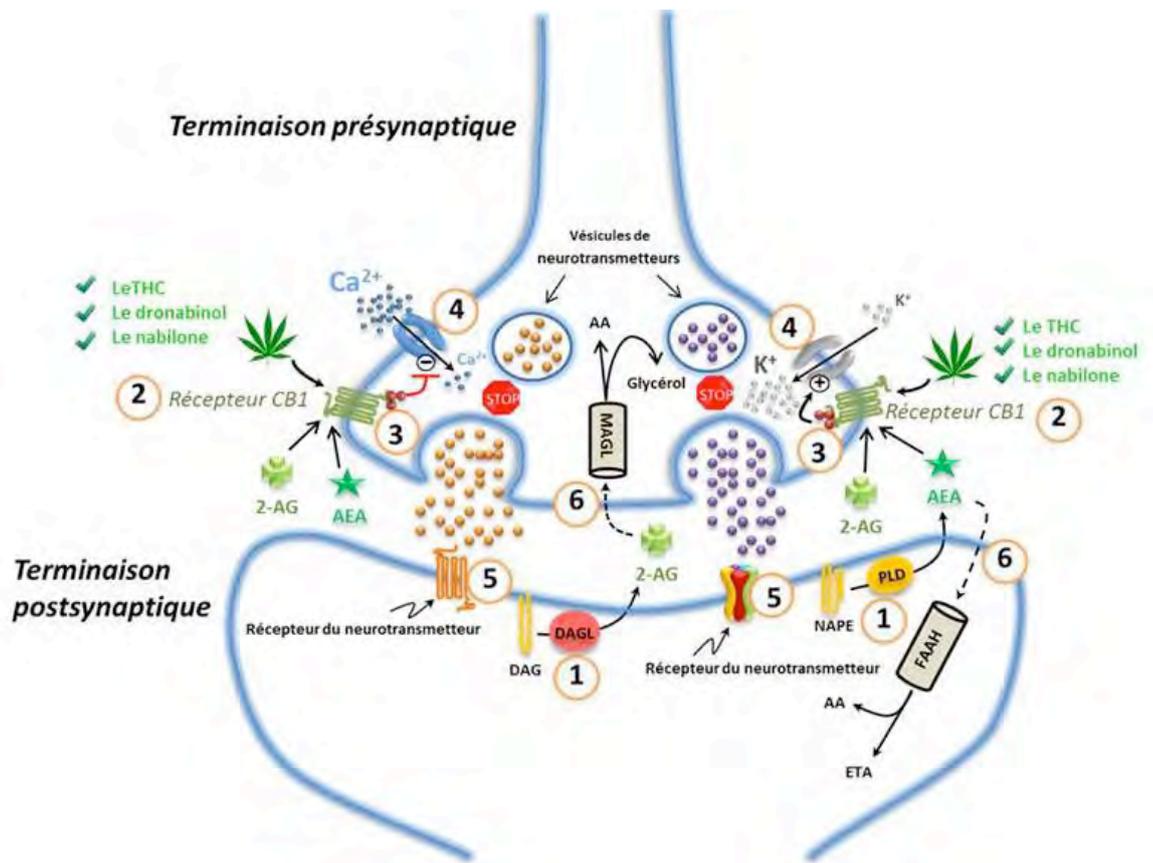


Figure 15 : Le système endocannabinoïde dans le système nerveux. (38)

Au niveau des récepteurs CB1 (2), il y a fixation des cannabinoïdes qui peuvent être exogènes (THC), ou endocannabinoïdes à production post-synaptique (1), Anandamide ou 2AG. Ceux-ci se diffusent de façon rétrograde vers les terminaisons pré-synaptiques.

- Après liaison au récepteur CB1, la protéine Gi (3) est activée et inhibe l'adénylate cyclase, entraînant ainsi une baisse de l'accumulation de l'AMP cyclique et l'activation de la protéine kinase.

- L'activation des récepteurs CB1 active aussi les canaux ioniques (4) avec ouverture des canaux potassiques K<sup>+</sup> et fermeture des canaux calciques Ca<sup>2+</sup> membranaires, entraînant une interruption de la libération des neurotransmetteurs que sont (Stop) le GABA, le glutamate, la 5-HT, l'acétylcholine, la noradrénaline, la dopamine et de leur action sur leurs récepteurs post-synaptiques (5). Ceci permet une modulation de l'activité synaptique.

- Enfin, l'activation par les endocannabinoïdes de la voie des AMP-kinases déclenche une cascade aboutissant à l'activation de facteurs de transcription multiples. Cette voie prometteuse au niveau thérapeutique intervient dans le devenir de la cellule, différenciation morphologique et survie neuronale, empêchant l'apoptose. (57)

Les endocannabinoïdes jouent le rôle de messagers intercellulaires et sont donc impliqués dans la modulation de la transmission synaptique de manière transitoire ou durable, par régulation de la libération des neuromédiateurs. Ils agissent en exerçant un mécanisme de modulation rétrograde de l'activité synaptique, c-à-d du neurone post-synaptique vers le neurone présynaptique). (57).

Le système endocannabinoïde s'adapte donc aux situations liées à une manifestation pathologique en régulant la production d'endocannabinoïdes pour moduler diverses fonctions physiologiques ou compenser un déséquilibre. (19) .

Les voies activées par les cannabinoïdes varient en fonction de l'activation des récepteurs et ont des effets physiologiques en fonction de l'emplacement des différents récepteurs qu'ils activent. (Douleur, appétit, humeur...).

## 2. Pharmacodynamie des phytocannabinoïdes

Les effets du  $\Delta$ -9-THC sont médiés par le système endocannabinoïde alors que le CBD ayant une faible affinité de liaison pour ces récepteurs endogènes aux doses utilisées agirait principalement en dehors du système endocannabinoïde, via les récepteurs à la sérotonine 5 HT<sub>1A</sub> et à la dopamine D<sub>2</sub>.(35). Le CBD déclenche ses effets pharmacologiques sans exercer d'activité intrinsèque significative sur les récepteurs CB1R et CB2R. Plusieurs activités confèrent au CBD un fort potentiel d'utilisation thérapeutique, notamment des effets antiépileptiques, anxiolytiques, antipsychotiques, anti-inflammatoires et neuroprotecteurs.

### a- Le THC

C'est un agoniste partiel des récepteurs CB1R et CB2R dont l'affinité est la même pour les deux récepteurs, mais l'action agoniste plus importante sur le CB1R que sur le CB2R.(59).

Son affinité est modérée par rapport à celle des endocannabinoïdes.

Il serait antagoniste non compétitif des récepteurs de la sérotonine 5-hydroxytryptamine (5HT<sub>3</sub>) expliquant par son inhibition de la libération de la sérotonine les propriétés anti-émétiques, relaxantes, antalgiques du THC (60).

### b- Le CBD

Les connaissances scientifiques relatives au cannabidiol (CBD) ont démontré que le CBD est une substance qui s'il n'agit pas directement sur les CB1R et CB2R, agit au niveau d'autres

récepteurs cérébraux, notamment comme agoniste partiel du récepteur D<sub>2</sub> dopaminergique et comme agoniste de la sérotonine 5HT<sub>1A</sub>, comme agoniste des récepteurs vanilloïdes TRPV, GABA, et antagoniste du récepteur GPR55.

Ces modes d'action lui confèrent donc certains effets psychoactifs et des effets neurologiques, comme la sédation, somnolence, effets anticonvulsivants. (61). Sans oublier de possibles interactions médicamenteuses du fait d'une action inhibitrice sur des cytochromes hépatiques.

C'est un modulateur allostérique du récepteur CB1R : il a une activité agoniste inverse non compétitive et agit sur les agonistes en diminuant leur affinité de liaison à CB1R/CB2R.(59) . Des études ont mis en évidence qu'il faut un ratio particulier de CBD/THC à 8/1 pour diminuer les effets du THC, tandis qu'avec un ratio de type 2/1, il peut les augmenter (48).

Il y a donc un effet dose dépendant. Le CBD module l'activité de l'anandamide en stimulant ou inhibant l'action de la FAAH, enzyme qui le dégrade.

### 3. Pharmacodynamie des endocannabinoïdes

#### a- L'anandamide.

Il est agoniste partiel des CB1R et CB2R. Il a également une plus faible affinité de liaison pour le CB2R. Malgré sa forte activité de liaison envers les récepteurs cannabinoïdes, l'anandamide est un agoniste partiel plutôt faible envers CB1R(62) Il a aussi la capacité d'activer le récepteur vanilloïde TRPV1 qui participe à la transduction des signaux de l'hyperalgie.

#### b- Le 2-AG

Il agit sur les deux récepteurs CB1R et CB2R.

C'est un agoniste entier des récepteurs cannabinoïdes qui a donc une puissance d'action supérieure à celle de l'anandamide. De plus, il a été prouvé qu'il peut atteindre un taux 170 fois supérieur à celui de l'anandamide dans le cerveau.

Contrairement à l'anandamide, le 2-AG agit comme un puissant agoniste complet du récepteur CB1R (62).

## V- Intérêt médical, contre-indications des cannabinoïdes et médicaments.

Le système endocannabinoïde fonctionne avec ses ligands endogènes en régulant de nombreux phénomènes physiologiques afin de maintenir l'homéostasie.

Il peut aussi être activé par des ligands exogènes, naturels ou synthétiques, en vue d'agir dans un but thérapeutique.

Le caractère ubiquitaire des localisations du système endocannabinoïde peut faire envisager son implication possible dans le traitement de pathologies très diverses, concernant évidemment le système nerveux central mais aussi des organes aussi différents que le pancréas, les gonades, le tissu adipeux ou la peau.

La littérature scientifique sur les cannabinoïdes est très riche avec des perspectives thérapeutiques multiples, néanmoins les nombreuses études ont souvent une méthodologie qui manque de rigueur et les niveaux de preuve sont souvent insuffisants pour retenir toutes les indications pressenties.

Les experts de l'ANSM ont retenu cinq indications pour faire l'objet d'une expérimentation en France. Dans ce cadre expérimental, le cannabis médical peut y être prescrit "en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance des thérapeutiques accessibles, qu'elles soient ou non médicamenteuses."

### 1. Douleurs neuropathiques

Le système endocannabinoïde intervient dans la régulation de la douleur.

Au niveau central, les cannabinoïdes agissent en activant la voie inhibitrice descendante. Ils diminuent le GABA, ce qui lève l'inhibition sur la voie inhibitrice (63). De plus, l'activation des récepteurs cannabinoïdes va agir directement en inhibant le message nociceptif:

Au niveau périphérique, l'activation des CB2R localisés au niveau des mastocytes et des kératinocytes va permettre de diminuer l'inflammation et la libération de substances pro-inflammatoires. L'activation du CB1R, quant à lui, va entraîner une diminution de l'inflammation et de l'œdème.

L'anandamide active aussi le récepteur TRPV, impliqué dans le mécanisme de la douleur.

Les études cliniques ne montrent pas de preuve évidente d'efficacité des cannabinoïdes dans cette indication. Une méta analyse de 2015 (64) a été faite sur les résultats de 43 études cliniques, pour un total de 2 437 patients. Elle note que si certaines études ont montré des preuves limitées d'une

réduction significative de la douleur chronique avec une diminution de scores de douleur de 2 points ou plus, la majorité des études n'ont pas montré d'effet. Elle conclue qu'il n'existe que des preuves limitées d'efficacité du cannabis thérapeutique dans les douleurs chroniques neuropathiques.

La méta-analyse de Fisher 2021 sur 36 études (65) et 7200 patients, conclue aussi que « les preuves ne soutiennent ni ne réfutent les allégations d'efficacité et de sécurité des cannabinoïdes, du cannabis ou des CBM dans la gestion de la douleur ».

Le comité de suivi de l'ANSM (66) mentionne la position de la Société Française d'Études et de Traitement de la Douleur (SFETD), à savoir que le cannabis semble présenter une action antalgique modeste.

## 2. Épilepsies sévères

Il y a activation du système endocannabinoïde lors d'une crise d'épilepsie avec une augmentation de l'activation des CB1R. (67) Le système endocannabinoïde entraîne une augmentation indirecte de l'anandamide et va aussi interagir avec des mécanismes indépendants des récepteurs cannabinoïdes comme les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub>. Il active les récepteurs TRPV1 ce qui entraîne une diminution de la concentration en calcium et diminue l'excitabilité neuronale.

C'est le CBD qui semble le plus intéressant dans cette indication.

Le CBD augmente la concentration d'anandamide dans le sang et le cerveau en bloquant sa recapture et sa dégradation. (68) Or l'anandamide inhibe la libération des vésicules glutaminergiques et gabaergiques au niveau de l'espace synaptique, ralentissant ainsi une hyperexcitabilité neuronale.

Le CBD se comporte comme un modulateur du récepteur allostérique positif du récepteur GABA et augmente par conséquent son affinité pour son ligand GABA, augmentant l'inhibition du potentiel d'action au niveau du système nerveux central.

Agoniste du CB1R, le CBD agit aussi sur les canaux calciques et potassiques, agissant aussi sur la propagation de l'influx nerveux.

Une étude de 2018, sur 607 patients dans 25 centres de l'épilepsie aux USA (69), montre que le CBD peut baisser cliniquement de façon significative des crises convulsives et les autres formes d'épilepsie. La forte proportion de patients qui présentaient une réduction des crises supérieures ou égales à 50% et supérieures ou égales à 75% restait constante dans le temps.

L'agence Européenne du médicament observe que dans 5 études sur 900 patients (70), le CBD associé au Clobazam, a montré aussi une réduction significative des crises de 62 à 64 %, maintenue dans le temps. L'Agence a donné en 2019 une AMM à une forme médicale du CBD, l'Epidyolex®, « indiqué, en association au clobazam, dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus.»

### 3. Soins de support en oncologie

Nausées et vomissements induits par chimiothérapie sont un des symptômes les plus constants accompagnant le traitement des cancers.

Le récepteur CB1R est présent au niveau des cellules entérochromaffines du tractus gastro-intestinal. Son activation a une action anti-sérotonine. Les récepteurs CB1R et CB2R sont aussi présents au niveau des afférences du nerf vague et du noyau dorsal du nerf vague, au niveau pré-synaptique et post-synaptique (71).

La méta-analyse de Chow en 2020 (72) constate que dans le cadre d'un traitement prophylactique contre les nausées et les vomissements, le cannabinoïde oral s'est montré plus efficace que le placebo ou d'autres traitements antiémétiques étudiés. Elle conclue toutefois qu'au vu du nombre limité d'études cliniques, d'autres études sont nécessaires pour étudier l'efficacité et l'innocuité des cannabinoïdes oraux contre les vomissements chimio-induits.

### 4. Situations palliatives

Concernant un problème important en situation palliative, l'anorexie, les récepteurs endocannabinoïdes CB1R sont présents au niveau des zones clés de la régulation de l'appétit (73) On les retrouve au niveau de l'hypothalamus. La stimulation de ces récepteurs déclenche un effet orexigène puissant.

En périphérie, on trouve des récepteurs CB1R au niveau du tractus gastro-intestinal, des adipocytes, où ils agissent sur la production de leptine et au niveau du foie.

Sur l'anorexie liée au Sida, une étude de Beal (74) a été faite sur 139 patients. Le dronabinol a été associé à une augmentation de l'appétit et une stabilité du poids significatives par rapport au placebo. Elle conclue que le dronabinol s'est avéré sûr et efficace pour l'anorexie associée à la perte de poids chez les patients atteints du SIDA

Pour ce qui concerne les situations palliatives en général, une méta-analyse de Doppen, (75) en novembre 2022, a pris en compte 52 études, concernant 4786 patients en situation palliative, souffrants de cancer, démences, Sida, neuropathies.

La qualité des preuves était « très faible » ou « faible » pour toutes les études, et faible pour seulement deux essais contrôlés randomisés.

Des effets positifs du traitement statistiquement significatifs ont cependant été observés pour dans la douleur, les nausées et les vomissements, l'appétit, le sommeil, la fatigue, la perception chimio sensorielle et les sueurs nocturnes paranéoplasiques. Elle conclue à la nécessité d'études avec un meilleur niveau de preuve pour étayer les recommandations relatives à l'utilisation du cannabis médical en pratique clinique.

## 5. Spasticités douloureuses (SEP et autres pathologies du SNC).

Le mécanisme d'action du système endocannabinoïde dans la spasticité n'est pas clairement identifié.

Le mécanisme d'action évoqué passe par l'activation du récepteur CB1R qui diminue les transmissions glutamatergiques. Le récepteur CB2R, quant à lui, aurait une action anti-inflammatoire participant à l'effet antispastique (76)

La méta-analyse de Filippini en 2022 (77) inclue 25 études cliniques, avec 3763 participants dont 2290 ont reçu des cannabinoïdes. Elle constate que le nabiximols (SATIVEX®) augmente probablement le nombre de personnes rapportant une réduction importante de la sévérité perçue de la spasticité par rapport au placebo (rapport de cotes (OR) 2,51, intervalle de confiance (IC) à 95 % 1,56 à 4,04 ; 5 ECR, 1143 participants ; I2 = 67 % ; preuves de certitude modérée). Elle conclue que comparativement au placebo, le nabiximols réduit probablement la sévérité de la spasticité à court terme chez les personnes atteintes de SEP.

## 6. Autres pathologies

Les cannabinoïdes ont aussi fait l'objet d'études dans des pathologies très diverses avec des résultats intéressants susceptibles de déterminer de nouvelles indications.

### a- Maladie d'Alzheimer

Les endocannabinoïdes ont un effet neuroprotecteur .

Toutefois, on sait bien que le THC a un effet délétère sur la mémoire, en agissant négativement sur les neurones de l'hippocampe. Néanmoins, une expérimentation sur la souris a mis en évidence que cette action s'inversait avec l'âge, et que le THC améliorait la mémoire des souris âgées.(78)

#### b- Maladie de Parkinson

Les récepteurs CB1R sont présents au niveau des ganglions de la base à l'exception des neurones à dopamine. Les récepteurs CB2R sont présents au niveau des cellules microgliales, des astrocytes et des neurones à dopamine. Le système endocannabinoïde est impliqué dans les dyskinésies et la baisse de l'activité dopaminergique (79)

#### c- Athérosclérose

Les récepteurs CB2R sont présents dans le système immunitaire, et actifs dans les phénomènes inflammatoires responsables du développement des plaques d'athérome. Les faibles doses de THC chez la souris ont montré une diminution de lésions d'athérome établies. Des agonistes du récepteur CB2R font donc l'objet d'études .

#### d- Obésité

Nous avons vu que le système endocannabinoïde a une action orexigène, agissant au niveau central, digestif, et dans les adipocytes. Les endocannabinoïdes régulent l'expression et l'action des médiateurs impliqués dans l'apport et le traitement des nutriments.(73) On a donc testé avec succès des antagonistes des récepteurs endocannabinoïdes pour le traitement des obésités majeures. Mais le rimonabant, agoniste inverse des récepteurs CB1, après avoir obtenu une AMM en France dans cette indication, a dû être retiré du marché en 2008 par suite d'effets psychiatriques graves.

#### e- Glaucome

L'activation des récepteurs CB1R au niveau de l'œil entraîne une vasodilatation et une réduction de la pression intraoculaire (80) . La présence du système endocannabinoïde dans l'œil fait étudier le développement de préparations à application locale de cannabinoïdes évitant les effets secondaires généraux.

#### f- Gliome

Dans plusieurs types de gliomes, l'activation des récepteurs CB1R et CB2R conduit à l'apoptose des cellules tumorales par l'intermédiaire des céramides. (81)

### 7. Contre-indications à l'utilisation du cannabis médical.

L'ANSM rappelle que le cannabis médical est contre-indiqué :

- Chez la femme enceinte ou allaitante. Une contraception efficace doit être mise en place chez les femmes en âge de procréer ;
- En cas d'antécédents personnels de troubles psychotiques ;
- En cas d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque grave.

Le cannabis médical, surtout sur une longue période, peut entraîner une dépendance.

Il exerce une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car il peut provoquer une somnolence ou des étourdissements et altérer la coordination, le jugement, le temps de réponse. Ainsi, la conduite de véhicules est interdite pour les patients inclus dans l'expérimentation.

## 8. Les médicaments à base de dérivés cannabinoïdes.

Malgré une terminologie commune, les cannabinoïdes ne constituent pas une classe pharmacologique.

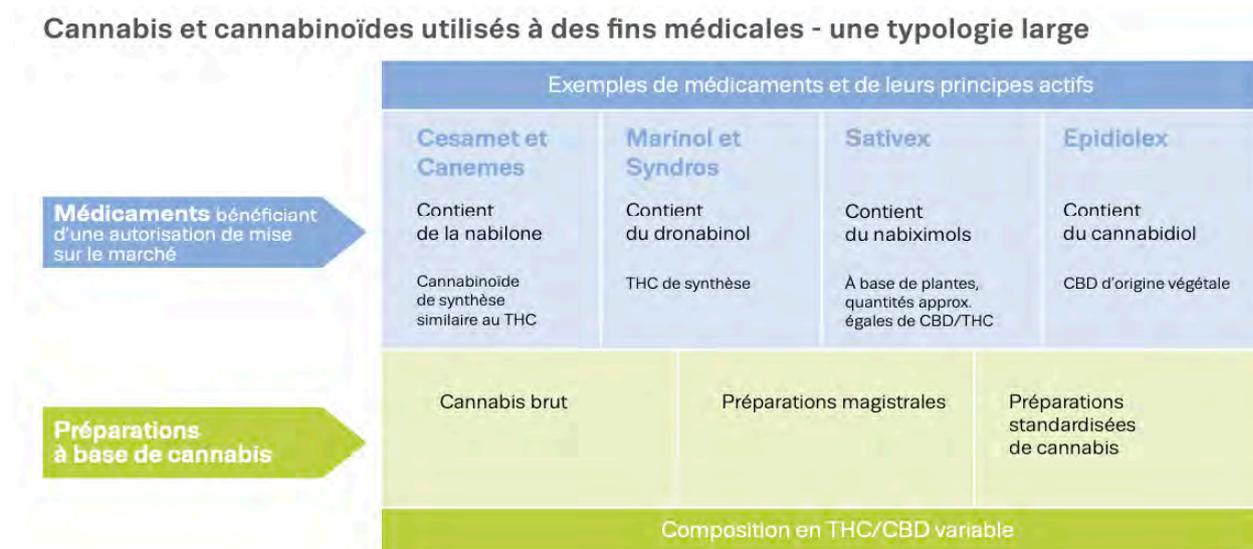


Figure 16 Médicaments cannabinoïdes

a- Le dronabinol (MARINOL®) est un THC de synthèse. Il est accessible depuis 2003 pour trois indications : douleurs neuropathiques réfractaires, nausées et vomissements chimio-induits, et anorexie chez VIH+ et au stade SIDA.

L'arrêt brutal peut entraîner un syndrome de sevrage.

En France, il est délivré sous ATU nominative par les pharmacies hospitalières, sous forme de capsules molles, mais reste peu utilisé (entre 2006-2013, 508 ATU nominatives ont été octroyées, dont 70 % contre des douleurs neuropathiques).

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec l'alcool, le cannabis, les amphétamines et la cocaïne, agents anticholinergiques, les antidépresseurs tricycliques, les dépresseurs du SNC, le Disulfirame, la Fluoxétine, la Théophylline.

b- Le nabiximols (SATIVEX®) contient deux extraits de cannabis naturel, THC et CBD. Indiqué pour le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère en lien avec la sclérose en plaque, en deuxième intention chez des patients adultes.

L'arrêt brutal peut entraîner un syndrome de sevrage.

En France, il a obtenu son AMM en janvier 2014. Faute d'accord sur le prix entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le laboratoire détenteur de ce produit, cette spécialité n'est actuellement pas commercialisée. Les preuves scientifiques sont faibles.

c- **Le cannabidiol (EPIDYOLEX®)** contient du CBD naturel. Indiqué en 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. C'est une solution buvable. L'ANSM considère qu'il apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV). Il a bénéficié d'un avis d'efficacité par la commission économique et de santé publique le 21 avril 2020 avec avis favorable au remboursement.(82)

En France, depuis le 7 août 2019, il est disponible en ATU nominative.

d- **Le nabilone (CESAMET®)** est un analogue synthétique du THC prescrit comme antinauséeux, antiémétique et orexigène en cancérologie ou VIH. L'arrêt brutal peut entraîner un syndrome de sevrage. En France, il n'est pas disponible.

e- **Les sommités fleuries** Ce sont des fleurs de chanvre médicinales. Le Laboratoire Bedrocan® les cultive et les distribue en Europe sous le contrôle du ministère de la santé des Pays-Bas. Elles sont indiquées en orexigène, soins de supports en oncologie, spasticité de la SEP, glaucome résistant et syndrome de Gilles de la Tourette.

En France, elles ne sont pas disponibles.

## **VI- Le cannabis médical dans le monde.**

### **1. Évolution de la législation.**

L'ONU inscrit en 1961 le cannabis dans la Convention unique sur les stupéfiants en tant que drogue, au même niveau que l'héroïne, dans le tableau IV des substances les plus dangereuses, et le qualifie de "sans valeur thérapeutique" (83).

Mais en même temps, dans le monde, l'utilisation médicale du cannabis est en recrudescence chez les patients en impasse thérapeutique. En 1964, la découverte de la structure du THC par le Professeur Méchoulam ouvre de nouvelles perspectives et à partir de 1970, une vague de recherches est lancée dans de nombreux instituts. Des malades découvrent au fur et à mesure de nouvelles applications médicales du cannabis. Son intérêt est relancé dans les années 1980 avec

l'apparition du SIDA, pour de nombreux malades qui utilisent du cannabis pour retrouver l'appétit puis avec la découverte du système endocannabinoïde.

La Convention contre le trafic illicite de stupéfiants et des substances psychotropes de 1988 (84) autorise l'administration de stupéfiants à des fins médicales tout en réprimant le fait de s'en procurer et d'en détenir. Cette dernière est toujours d'actualité mais les cadres réglementaires mis en place dans les pays qui ont légalisé le cannabis médical varient.

C'est véritablement en 2008 que la communauté scientifique commence à considérer le cannabis comme une plante ayant un intérêt thérapeutique. Le "College of Physicians", la plus importante organisation médicale américaine, demande à évaluer les modes d'administration et les dosages optimaux ainsi que la comparaison d'efficacité par rapport à d'autres médicaments. En 2009, Barack Obama, président des États-Unis, arrête les poursuites fédérales dans les États qui ont légalisé le cannabis.

En 2018, l'OMS a émis des recommandations concernant l'usage du cannabis et des substances qui lui sont liées. (85) Elle a proposé la non-classification du CBD, la déclassification du cannabis du tableau IV de la Convention unique des stupéfiants et l'intégration des préparations à base de cannabinoïdes dans le tableau III.

La Commission des stupéfiants des Nations Unies (CND) a ensuite procédé à une réévaluation de l'utilité médicale des cannabinoïdes et approuvé le retrait du cannabis et sa résine du tableau IV de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

L'utilité médicale du cannabis est reconnue, simplifiant son emploi au niveau international.

## 2. La législation dans le monde

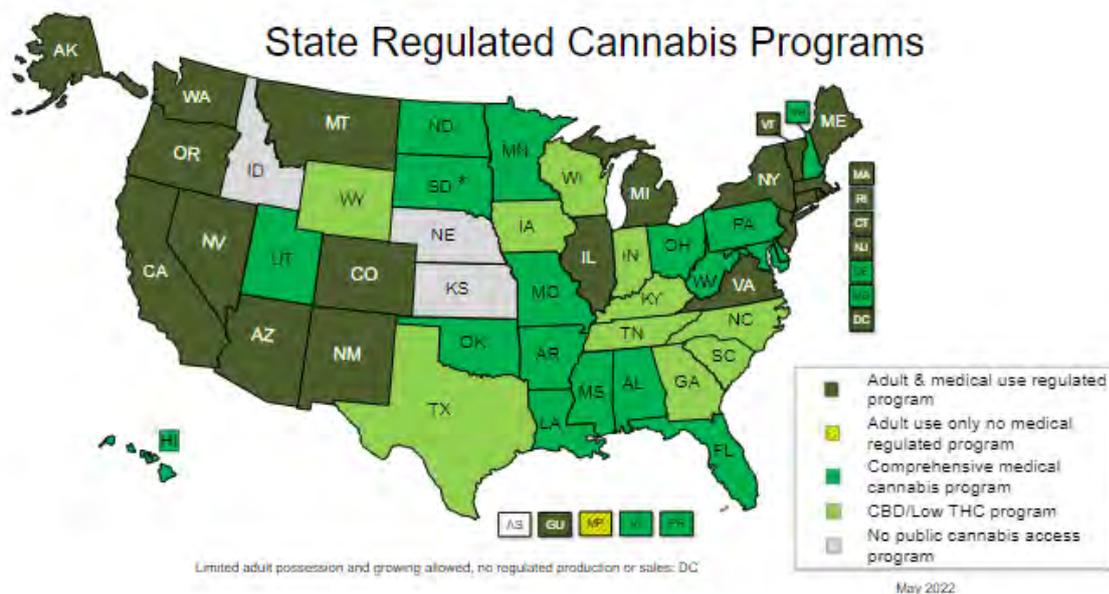
Trois pays ont joué le rôle de pilotes : les États-Unis, le Canada, et Israël :

### a. Aux États-Unis

C'est en Californie, berceau de la « contre-culture », que se manifeste d'abord le plus fort mouvement en faveur du cannabis médical, en particulier pour les malades du SIDA.

A San-Francisco, Marie Jane Rathbun, « Brownie Marie » cuisine pour eux des brownies au chanvre en toute illégalité. En 1991, un référendum d'initiative locale demande l'autorisation du cannabis médical, en contradiction avec les lois fédérales (86). En 1995, la proposition 95, allant dans le même sens, est votée officiellement par l'État de Californie.

Ce vote entraîne douze autres États à autoriser le cannabis médical : l'Alaska, l'Oregon et l'État de Washington en 1998, le Maine, le Colorado, Hawaï et le Nevada en 2000, le Montana et le Vermont en 2004, le Rhode Island en 2006, le Michigan et enfin le Nouveau-Mexique en 2008. Depuis la présidence Obama en 2009, dans les États régis par une réglementation sur l'usage du cannabis médical, la loi fédérale n'est plus prioritaire et les distributeurs de cannabis à des fins médicales ne seront plus poursuivis. En 2021, l'Alabama pourtant très conservateur, est devenu le 37<sup>e</sup> État américain, sur 50, à autoriser l'usage du cannabis médical (87)



Carte 4 : Législation des États américains sur le cannabis médical et non-médical : (88)

Cependant, la situation reste confuse, car chaque état a adopté sa propre réglementation, sur l'accès aux produits, leur production et leur distribution.

Le gouvernement fédéral a récemment décidé de réévaluer sa politique en matière de cannabis. C'est pourquoi, un projet de loi fédérale retirant le cannabis de la loi sur les substances contrôlées a été voté en juillet 2020. Il s'agit de la "Marijuana Opportunity Reinvestment and Expungement Act", également appelée loi MORE (89). En plus de décriminaliser le cannabis au niveau fédéral, elle annule les condamnations antérieures et impose une taxe de 5% sur la vente du cannabis et ses dérivés afin de créer un fonds d'affectation spécial qui servira à financer la réinsertion des détenus condamnés et l'aide aux officines légales de vente de cannabis.

Les États fédéraux seront libres d'établir leur propre politique en matière de cannabis.

Pour bénéficier du cannabis médical, appelé aux USA "marijuana médicale", il faut que les malades disposent de la recommandation écrite d'un médecin, et dans la plupart des cas soient

enregistrés, avec une carte nominative. (88) Tous les États autorisent la prescription du cannabis médical pour quatre indications : les cancers, l'épilepsie, la SEP et le SIDA. Une cinquantaine d'autres indications sont aussi concernées, dont onze principales : la maladie d'Alzheimer, l'autisme, les cancers, l'épilepsie, le glaucome, la maladie de Crohn, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques (SEP), le syndrome de stress post-traumatique, la cachexie et le SIDA.

Les patients ont accès au cannabis soit par des plants cultivés, en quantité règlementée, soit par des dispensaires agréés. Sur le plan pharmaceutique, le Farm Bill , projet de loi agricole de 2018 rend légale aux États-Unis la culture du chanvre industriel et la production de CBD. (90) L'EPIDYOLEX<sup>®</sup>, à base de CBD pur, est autorisé par la FDA en 2018 dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet chez les patients âgés de 2 ans et plus.

#### b. Au Canada

Le cannabis médical est légalisé au Canada dès 2001, avec la création du RAMM, le règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales. Il devient ainsi l'un des premiers pays à créer une réglementation officielle qui autorise, sous couvert d'une autorisation du ministère de la santé, la possession légale de cannabis thérapeutique sous forme d'herbe séchée, et la production de marijuana sèche pour un usage personnel. (91) Le gouvernement désigne aussi un fournisseur officiel, la "Prairie Plant System", afin de cultiver une marijuana standardisée et homogène, pour les patients qui ne peuvent pas produire leur propre cannabis .

En 2014, le RAMM est remplacé par le RMFM, le Règlement sur la Marijuana à des Fins Médicales, puis le RACFM, le Règlement sur l'Accès au Cannabis à des Fins Médicales, en 2016 (92). En 2017, 14% des médecins canadiens avaient délivré du cannabis médical à des patients (93).

Cependant, le cannabis n'est pas un médicament, et les médecins restent réticents en raison de leur responsabilité en cas de conséquences sur la santé des patients.

Depuis le 17 octobre 2018, le cannabis dit « récréatif » est autorisé au Canada par le gouvernement TRUDEAU. La nouvelle loi remplace le RACFM. Elle maintient la réglementation sur le cannabis médical, organise la distribution,(94) , permet aussi d'avoir une surveillance des prescriptions, de collecter des données et de réglementer la chaîne d'approvisionnement.

Le patient doit avoir une ordonnance fournie par un professionnel de santé habilité . Pour détenir du cannabis médical le patient doit être en possession d'une autorisation fournie par un

professionnel de santé habilité (médecin ou infirmier). Les indications sont : "tout symptôme qu'un médecin estime pouvoir être soulagé par l'administration de cannabis médical".(93)

Le traitement peut se faire sous forme d'herbe séchée, d'herbe fraîche ou d'extrait huileux pour une durée d'un an renouvelable. Le médecin est autorisé à fournir le traitement au patient pour trente jours. Le patient a ensuite le choix entre quatre modes d'accès au cannabis médical: (95)

- un fournisseur agréé par le gouvernement, après inscription, auprès de Santé Canada, et prescription médicale.
- une production privée par une personne agréée par Santé Canada.
- la culture personnelle, après inscription auprès de Santé Canada. La quantité à produire est fonction de la dose prescrite par le médecin, dans la limite d'une quantité personnelle maximale de 150g de cannabis séché pour trente jours.
- Depuis 2018 toute personne de plus de 18 ans peut acheter du cannabis dans des magasins spécialisés.(94) Cette source non officielle ne nécessite aucun document médical ni d'autorisation par Santé Canada. Le cannabis, dit non médical, fourni dans ces points de vente, provient des mêmes industries que le cannabis médical.

#### c. En Israël

Les recherches du Pr Mechoulam ayant été fondamentales dans la connaissance du cannabis, le pays a été le premier, dès 1990, à permettre la prescription de cannabis médical. Le produit est utilisé, au début des années 2000 dans le Syndrome de Stress Post-Traumatique (SSPT) des militaires et des victimes d'attentats. Israël est aussi le premier pays à créer une agence réglementant la distribution et l'usage du cannabis médical, l'Agence Israélienne du Cannabis Médical (IMCA).

C'est l'IMCA qui délivre une licence au patient, après examen de la prescription médicale (96). En 2020, plus de 80 000 licences ont été délivrées (97). Les indications sont très larges, mais toujours réservées aux suites d'un échec avec les traitements standards.

#### d. Aux Pays-Bas

Ils sont en Europe le symbole de la tolérance envers le cannabis, avec l'ouverture, dès 1972, des "coffee shop", boutiques où l'on peut librement acheter et consommer du cannabis. Mais la qualité douteuse des produits délivrés les rendait impropres à un usage médical. Le gouvernement réglemente alors en 2003 l'usage du cannabis à des fins médicales, permettant l'accès à un cannabis dont la composition est contrôlée. (98) . Un organisme du ministère de la Santé pilote le programme, l'Office du Cannabis Médical OMC.

Le laboratoire privé Bedrocan™, a le monopole de la production du cannabis médical. Il fabrique cinq produits différents en composition et dosages, sous forme de granulés et de fleurs séchées. Le nabiximols (SATIVEX®) et le dronabinol (MARINOL®) sont aussi disponibles en pharmacie.

Les indications sont larges, mais réservées aux cas où les traitements classiques sont en échec ou entraînent trop d'effets indésirables. Le problème majeur est le coût du traitement, non remboursé par la sécurité sociale, même si certaines mutuelles en prennent en charge une partie. Beaucoup de patients préfèrent donc consommer le produit de mauvaise qualité des coffee shops. Pour résoudre ce problème, les Pays-Bas sont devenus le premier pays d'Europe à légaliser la production de cannabis, en 2019. (99) Les mairies, une dizaine dans un premier temps, se sont associées avec des producteurs agréés qui cultivent dans leurs champs du cannabis sous contrôle de l'État. La qualité des produits et notamment la concentration de leurs composants psychotropes, serait ainsi strictement vérifiée.

#### e. En Italie

L'autorisation de l'utilisation du cannabis en thérapeutique date de 1998. Depuis 2007, un décret ministériel autorise les médecins à prescrire les préparations magistrales à base de Dronabinol ou de toute substance végétale à base de cannabis. (100) Les produits disponibles sont les fleurs séchées des laboratoires Bedrocan™, venant des Pays-Bas.

En 2013, le nabiximols (SATIVEX®) est autorisé dans l'indication des douleurs spastiques de la SEP (101), prescrit par un centre hospitalier ou un neurologue. Il est remboursé par la sécurité sociale. Le dronabinol (MARINOL®) et le nabilone (CESAMET®) peuvent être prescrits, mais non remboursés. Pour rendre le produit accessible, l'Italie décide en 2014 de lancer une production nationale de cannabis médical, confiée aux services pharmaceutiques de l'armée, le SFCM , *Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze* - Usine de chimie pharmaceutique militaire de Florence .(101), qui produit:

- le cannabis FM1, contenant 13 à 20% de THC et <1% de CBD
- le cannabis FM2, contenant 5 à 8% de THC et 7,5 à 12% de CBD.

Un décret ministériel de 2015 fixe les indications, très larges : douleurs chroniques, douleurs associées à la spasticité de la SEP et aux lésions de la moelle épinière, nausées et vomissements post-chimiothérapie ou radiothérapie, effets indésirables des thérapies anti-VIH, stimulation de l'appétit dans la cachexie, l'anorexie, chez les patients cancéreux ou atteints du SIDA, glaucome, syndrome de Gilles de la Tourette. En 2017, le décret S.2947 organise la mise à disposition du cannabis médical dans toutes les régions, ainsi que le retour d'informations sur son utilisation (102)

#### f. En Allemagne

L'Allemagne est actuellement le premier pays prescripteur en Europe, avec une estimation à 100.000 patients .

Elle a organisé la légalisation du cannabis médical au cours de l'année 2016, finalisée le 19 janvier 2017 par un vote du Bundestag . (103)

Pour être remboursé, le patient doit demander une entente préalable à l'assurance maladie. Tous les médecins sont autorisés à prescrire du cannabis thérapeutique sur une ordonnance de stupéfiants, pour une durée de trente jours .

Les produits autorisés sont les fleurs standardisées de Bedrocan, MARINOL<sup>®</sup>, SATIVEX<sup>®</sup> et CESAMET<sup>®</sup>.

Dans un premier temps, l'État a importé les produits puis a organisé sa propre production de cannabis. Ainsi en 2019, trois entreprises (Aurora, Aphria et Demecan) sont sélectionnées pour fournir aux pharmacies les fleurs de cannabis, des huiles ou encore des teintures de cannabis.

Les indications ne sont pas précisées, mais le produit est réservé aux cas où les traitements conventionnels sont en échec.

Les médecins transmettent les données anonymisées de leurs prescriptions au BfArM, agence nationale allemande du médicament. Cette enquête a pour but de récolter des données sur le cannabis médical, surveiller les effets indésirables et la tolérance, afin d'émettre des statistiques tous les ans.(104)

#### g. En Grande-Bretagne

En 2018, le gouvernement anglais a décidé de légaliser le cannabis médical et chargé le NHS England et le NHS Improvement d'examiner les systèmes et les processus afin d'identifier et de recommander toute action nécessaire pour éliminer les obstacles à la prescription cliniquement appropriée de produits à base de cannabis à usage médical (CBPM). (105)

Les directives actuelles du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommandent la prescription de deux médicaments à base de cannabis (CBMP) pour le traitement de quatre affections principales : le SATIVEX<sup>®</sup> pour la spasticité des adultes atteints de sclérose en plaques (SEP), le nabilone, CESAMET<sup>®</sup> pour la chimiothérapie, nausées et vomissements induits, et EPIDYOLEX<sup>®</sup> pour l'épilepsie sévère résistante au traitement, c'est-à-dire le syndrome de Lennox-Gastaut et le syndrome de Dravet .

En pratique, les prescripteurs préfèrent rester prudents. En 2020, deux ans après la légalisation, seulement une centaine d'ordonnances ont été expertisées, alors qu'on estime à 1,4 millions le nombre de personnes qui utilisent du cannabis illégal à des fins médicales (106)

Cette énorme distorsion peut être attribuée au fait que les prescriptions sont limitées par leur restriction aux seuls médecins inscrits dans la catégorie des médecins spécialistes au General Medical Council, à un manque de formation de ceux-ci, et à un manque d'information des généralistes.(107) Cependant, depuis 2019, pour relancer les prescriptions, un programme ambitieux, le "Programme Twenty21", a pour objet de récolter suffisamment de preuves sur l'efficacité et la sécurité du cannabis médical, tout en élargissant son accès aux patients.

Le programme inclut 20 000 patients ayant des pathologies précises : trouble anxieux, douleurs chroniques, SEP, trouble de stress post-traumatique, trouble lié à l'usage de substances et syndrome Gilles de la Tourette.

#### h. Dans le reste du monde

##### - En Europe :

##### -Dans l'Union européenne,

Sur les 27 États européens, 22 autorisent le cannabis, à des degrés divers : Autriche, Allemagne, Belgique, Chypre, Croatie, Danemark, Estonie, Finlande, Grèce, Irlande, Italie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède. L'Espagne vient de voter une loi l'autorisant, en juin 2022.

La France rend l'accès possible dans le cadre limité de l'expérimentation de l'ANSM, de façon très encadrée. Seuls Hongrie, Bulgarie, Lettonie l'interdisent pour le moment.

-Hors UE : Royaume-Uni, Norvège et Suisse l'autorisent.

##### - En Amérique Latine,

Le cannabis médical est autorisé au Mexique, au Chili, au Pérou, en Argentine, en Colombie, au Brésil, en Uruguay .

##### - En Asie,

La Thaïlande est le premier pays à légaliser le cannabis médical qui reste interdit dans son pays d'origine millénaire, la Chine.

##### - En Afrique,

Seul un pays autorise à l'heure actuelle le cannabis médical. Il s'agit du Lesotho, un petit pays entièrement enclavé dans l'Afrique du Sud, qui a également légalisé sa culture.

Le Maroc, premier producteur de cannabis du monde, a validé en mars 2021 un projet de loi en autorisant l'usage "médical, cosmétique et industriel".

##### - En Océanie,

L'Australie autorise le cannabis à usage médical depuis 2016 et la Nouvelle-Zélande, depuis 2018.

## VII-. Le cannabis médical en France

### 1. La réglementation.

Le cannabis est le produit illicite le plus consommé en France. Près de la moitié des français adultes, en 2020, ont déjà consommé du cannabis selon l'OFDT.(Observatoire français des drogues et toxicomanies). Pour des raisons historiques, culturelles, politiques, la France est un des pays les plus engagés dans la lutte contre l'usage du cannabis en général.

Déjà Napoléon Bonaparte, pendant la campagne d'Égypte, avait interdit le cannabis à ses troupes par une ordonnance du 17 Vendémiaire an IX.

La France, membre fondateur de l'ONU, a été liée par les décisions de la Convention unique sur les stupéfiants, de 1961, classant le cannabis parmi les drogues les plus dangereuses sans utilité médicale.

Dans les années 70, l'importance du trafic de stupéfiants passant par la France a entraîné le vote de la loi du 31 décembre 1970, "relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et de la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses " (108) .

Cette loi a défini jusqu'à aujourd'hui le cadre de la législation française.

Elle inscrit dans le code de la santé publique, l'article R. 5132-86, *l'interdiction de la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi du cannabis et de ses dérivés*, tout en précisant cependant que « *Des dérogations aux dispositions énoncées ci-dessus peuvent être accordées aux fins de recherche et de contrôle ainsi que de fabrication de dérivés autorisés par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé* » .(109)

Sous l'égide de l'ONU, la convention de Vienne, du 21 février 1971, classe le THC dans le tableau I des stupéfiants, dont « toute utilisation est interdite sauf à des fins scientifiques ou à des fins médicales très limitées, par des personnes dûment autorisées ». Plusieurs circulaires vont en revanche adoucir les rigueurs de la loi vis-à-vis des consommateurs de cannabis. La circulaire Peyrefitte du 7 mai 1978 précise la nécessité de distinguer le cannabis des autres drogues. La circulaire Badinter de 1984 remet en cause les peines d'emprisonnement pour le simple usager. La circulaire Chalandon du 12 mai 1987 distingue aussi usager régulier et occasionnel. Une nouvelle convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes est signée le 20 décembre 1988 à Vienne (84). Dans ce cadre, la France prend l'arrêté du 22 février 1990 qui fixe la liste des substances classées comme stupéfiants, dans laquelle figure le cannabis. (110)

Le cannabis médical ne bénéficie d'aucune différence avec le cannabis dit « récréatif ». Il est donc en France interdit, selon la loi de 1970.

Cependant, dans le cadre de l'article R. 5132-86, il est possible de solliciter une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour des médicaments à base ou dérivés du cannabis, auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

Le décret du 5 juin 2013 (111) déclare : « Ne sont pas interdites les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi, lorsqu'elles portent sur des spécialités pharmaceutiques contenant l'une des substances mentionnées aux 1° et 2° du présent article et faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en France ou par l'Union européenne ».

Depuis un arrêté du 30 décembre 2021 la France autorise la culture de Cannabis sativa L. dont la teneur en THC n'est pas supérieure à 0,30%, pour répondre à l'importante demande des boutiques de CBD, cannabidiol légal. La France est le deuxième producteur mondial des dérivés morphiniques de l'opium du pavot médicinal, grâce à Francopia, une filiale du laboratoire Sanofi-Aventis. L'expérience du secret des emplacements des champs de pavot et de leur protection peut servir de modèle à des plantations de cannabis médical.

Plusieurs départements français se positionnent déjà et se projettent vers la mise en place d'une filière de production française de cannabis médical, notamment la Creuse.

## 2. Les médicaments disponibles en France.

Trois spécialités à base de cannabis naturel ou de THC de synthèse rentrent dans le cadre de cette exemption et sont disponibles en France . Elles sont classées comme stupéfiants, et sont prescrites sous Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives, dans des indications précises où leur utilité a été démontrée (112). Elles se distinguent par leur composition et donc n'ont pas les mêmes indications. Ce sont le Dronabinol (MARINOL<sup>®</sup>), le Cannabidiol (EPIDYOLEX<sup>®</sup>) et le Nabiximols (SATIVEX<sup>®</sup>). Toutefois, cette dernière n'est toujours pas commercialisée faute d'accord sur le prix entre l'organisme interministériel qui fixe le prix des médicaments (CEPS) et le laboratoire détenteur de ce produit.

## VIII- L'expérimentation de l'ANSM.

L'ANSM, dès 2018, a jugé nécessaire de réaliser une expérimentation en France sur l'usage médical du cannabis. Plusieurs facteurs concordants l'y ont incitée (113) :

- Les nombreuses études cliniques internationales démontrant l'intérêt du cannabis médical dans un certain nombre de pathologies.
- La demande des patients et des familles, devant ces pathologies souvent chroniques et en échec après les traitements conventionnels.
- L'exemple international de très nombreux pays, en Europe et dans le monde parfois depuis 20 ans.

L'ANSM rappelle bien les caractéristiques d'une expérimentation, qui n'est pas une étude clinique : "tester, dans des conditions réelles, la mise en place d'une nouvelle politique publique".

Pour que l'on puisse parler d'expérimentation, 3 conditions doivent être réunies :

- il faut définir un objectif et une hypothèse que l'on cherche à valider ;
- l'expérimentation doit avoir un caractère temporaire ;
- elle doit s'accompagner d'une évaluation dont les conclusions doivent permettre d'éclairer la décision publique qui permettra, le cas échéant, une généralisation.

L'objectif de l'expérimentation est *"d'évaluer la faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis médical avant une éventuelle généralisation et de recueillir les premières données françaises sur l'efficacité de l'utilisation du cannabis dans le cadre médical, selon les âges, sexe, doses de CBD et THC prescrites."*

L'originalité qu'elle comporte est de permettre de délivrer un traitement personnalisé, avec un ajustement progressif des doses de CBD et THC administrées, selon l'effet attendu et la tolérance. C'est la titration.

### 1. La mise en place

En septembre 2018, l'ANSM crée un comité scientifique qui est chargé de "l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis à usage thérapeutique en France". En Décembre 2018, ce comité juge "pertinent d'autoriser l'usage médical du cannabis pour les patients dans certaines situations cliniques" et souhaite que soit mise en place une expérimentation.

A partir de janvier 2019, un nouveau comité scientifique, le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) est mis en place pour déterminer toutes les modalités pratiques de l'expérimentation. Il est composé de médecins spécialistes des principales pathologies susceptibles de bénéficier du cannabis médical, mais aussi d'associations de patients.

En juillet 2019, l'ANSM valide le projet présenté par le CSST.

En Octobre 2019, l'Assemblée nationale vote le lancement de l'expérimentation, dans le cadre de la Loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2020, promulguée le 24 décembre 2019.(114), qui précise dans son article 43 :

*I. - A titre expérimental, pour une durée de deux ans, l'État peut autoriser l'usage médical du cannabis sous la forme de produits répondant aux standards pharmaceutiques, dans certaines indications ou situations cliniques réfractaires aux traitements indiqués et accessibles.*

*II. - Les conditions de mise en œuvre de l'expérimentation sont définies par voie réglementaire.*

## 2. Le déroulement de l'expérimentation

Le lancement, initialement prévu pour septembre 2020, a été retardé en raison de la crise du coronavirus.

Le 26 mars 2021 a eu lieu l'inclusion du premier patient, avec ouverture du registre national de suivi, de la formation des professionnels de santé et de l'approvisionnement des pharmacies.

Elle prévoit de porter à terme sur 3000 patients, suivis dans 200 structures de référence volontaires sélectionnées par l'ANSM.

Sur la base d'études cliniques bien menées, les **5 indications** suivantes ont été retenues par le comité scientifique pour l'expérimentation, cette liste étant susceptible d'évoluer.

- Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles
- Certaines formes d'épilepsie sévères et pharmacorésistantes
- Certains symptômes rebelles en oncologie (liés au cancer ou aux traitements)
- Situations palliatives
- Spasticité douloureuse de la SEP ou d'autres pathologies du système nerveux central

L'inclusion des patients est proposée par un médecin d'une structure de référence (115), par le médecin généraliste, ou à la demande du patient. Ce sont les médecins de la structure de référence qui valident l'inclusion. La liste des centres de référence se trouve sur le site internet de l'ANSM. La détention de cannabis restant interdite par la loi, les patients doivent disposer d'une autorisation leur permettant de transporter leurs médicaments qui leur est remise par l'ANSM.

La prescription initiale se fait par le médecin d'une structure de référence, sur ordonnance sécurisée en suivant les règles de prescription des stupéfiants, pour une durée de 28 jours.

Les médicaments disponibles sont fournis par six binômes de fournisseurs choisis par l'ANSM sur cahiers des charges rigoureux. Au début de l'étude, la loi française n'autorisait que la culture de la fleur de cannabis titrant moins de 0,3% de THC. L'ANSM a donc fait un appel d'offres auprès de fournisseurs étrangers, qui fournissent, le temps de l'expérimentation, gratuitement le produit. Parallèlement les conditions de la mise en place d'une filière de production française visant à éprouver la faisabilité sur le terrain et à construire la législation ad hoc ont été concertées et évaluées et en février 2022 un décret du Conseil d'État a autorisé la production de cannabis médical en France. Elle sera possible sous réserve d'arrêtés complémentaires en fin d'expérimentation.

Les formes galéniques de médicaments mises à disposition dans le cadre de l'expérimentation sont les suivantes :

- Sommités fleuries de cannabis à vaporiser pour inhalation
- Huiles administrées par voie orale

Les médicaments sont disponibles avec des teneurs variables de THC et de CBD : THC dominant, ratio équilibré en THC et CBD, CBD dominant.

Le cannabis médical sous forme de sommités fleuries ne peut être prescrit qu'à des patients déjà inclus dans l'expérimentation et ayant commencé un traitement de fond avec de l'huile. Les fleurs séchées sont délivrées obligatoirement avec un vaporisateur, la vaporisation étant le mode d'administration de cette forme de cannabis médical.

Considérant les risques pour la santé, l'ANSM a exclu formellement la voie d'administration fumée pour le cannabis médical.

Ces formes et leur dosage ne se prêtent pas à des détournements des produits à des fins récréatives.

Pour obtenir ses médicaments, le patient doit se rendre dans une pharmacie référente, hospitalière ou en ville, qui a été retenue pour participer à l'expérimentation. Le pharmacien, doit avoir validé une formation en ligne de deux heures et demie élaborée par l'ANSM.

Sur présentation de la prescription sur ordonnances sécurisées et vérification de l'inscription sur le registre RECANN le produit peut alors lui être délivré. Le pharmacien complète le registre à son tour. Comme pour tout stupéfiant à usage médical, le cannabis est stocké en pharmacie dans des coffres fermés à clé .

Le renouvellement des médicaments se fait, soit auprès du médecin du centre de référence, soit auprès du médecin généraliste désigné par le patient, et volontaire pour participer à l'expérimentation. Il doit avoir suivi une formation spécifique délivrée à distance par l'ANSM, de deux heures trente, scindée en plusieurs modules. Récemment, une adaptation vient d'être faite, permettant au médecin de ne se former que sur le module concernant la pathologie de son patient inclus dans l'expérimentation s'il le souhaite, afin d'alléger la durée de formation.

Le registre national électronique de suivi, ReCann, est mis à disposition des professionnels de santé pour suivre le déroulement de l'expérimentation et permettre son évaluation, Les professionnels de santé y ont accès via leur numéro professionnel RPPS et tous les patients de l'expérimentation sont obligatoirement suivis grâce à ce registre.

La participation des médecins généralistes à cette expérimentation est donc un facteur déterminant de sa réussite. Leur attitude face à l'expérimentation et à l'éventuelle possibilité ultérieure de prescription du cannabis médical, est un enjeu essentiel.

Le suivi et le renouvellement des prescriptions a lieu tous les 28 jours, par le médecin traitant choisi par le patient et déclaré auprès de l'ANSM, ou par le centre de références en l'absence de médecin traitant formé. Des consultations longues, dites "*complexes*", sont réalisées au cours des premier, troisième, sixième, douzième et dix-huitième mois de l'expérimentation au sein des structures de référence. Ces consultations sont destinées au "*recueil d'éléments médicaux plus poussés*" sur la tolérance et l'efficacité des médicaments, selon l'ANSM.

### 3. La fin de l'expérimentation.

La remise du rapport d'évaluation de l'expérimentation au Parlement par le ministère de la Santé, prévue pour septembre 2022, a été retardée.

La fin de l'expérimentation était prévue pour le 26 mars 2023. Mais selon le comité scientifique permanent de suivi de l'ANSM, 1816 patients seulement sur les 3000 patients attendus ont pu être inclus dans la procédure. (116). Auditionné par la commission des affaires sociales de

l'Assemblée, fin septembre 2022, le ministre François Braun a déclaré : " Les résultats sont insuffisants en termes de patients pour l'instant, pour avoir des résultats qui sont solides ". Les députés , par la voix d'un amendement au projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2023, ont donc demandé que l'expérimentation soit prorogée.(117)

La Direction Générale de la Santé a aussi donné comme argument à ce report le faible relais de l'expérimentation en médecine libérale, avec environ seulement 200 médecins libéraux qui y ont participé. L'ANSM échange actuellement avec les associations et syndicats de médecins afin de trouver les moyens de renforcer la participation des médecins généralistes.

Certains centres allèguent ne plus pouvoir prendre de patients en raison de la pénurie de relais par les médecins généralistes.(118)

Ceci prouve combien est importante l'étude des motivations et des freins des médecins généralistes vis-à-vis du cannabis médical et de l'expérimentation.

#### 4. Et après ?

Quelles seront les conséquences de cette expérimentation sur la légalisation du cannabis médical en France ?

C'est un choix politique, qui doit se faire sur la base de connaissances scientifiques, de la réalité du terrain en s'appuyant sur les "sachants", après concertations.

Le cannabis, nous le disions en préambule, appartient tant au champ biomédical qu'au champ sociétal.

Entre bénéfice attendu - mais encore à valider scientifiquement pour un grand nombre d'indications pressenties - et fléau sanitaire, notamment chez les jeunes, le cannabis ne pourra pas être un médicament comme les autres.

Les conséquences sociétales d'une éventuelle décision législative de légalisation du cannabis qui pourrait évoluer vers une dépénalisation de "tous" les cannabis sont aussi à envisager.

Il est indéniable que cette dimension impacte également l'attitude des médecins et la représentation qu'ils se font du cannabis.

C'est la raison pour laquelle, construire un modèle de mise à disposition du cannabis médical, sur la base des enseignements de ce qui s'est fait ailleurs et le tester en situation réelle est une attitude responsable de la France. Ce que certains qualifieraient de "retard", peut être appréhendé comme "raison".

C'est ensuite le pouvoir législatif seul qui en décidera.

Dans le cas d'une validation, l'utilisation du cannabis médical serait alors généralisée, la loi fixant les indications, les modalités de prescription et de mise à disposition.

Dans la perspective d'une telle évolution, la question d'une filière de production française de cannabis médical est née et devenue possible.

Le succès de l'expérimentation et donc du fonctionnement de l'ensemble des filières pensées et en développement repose principalement sur l'intérêt que portent les médecins généralistes au cannabis médical, et à leur adhésion aux modalités de renouvellement et de suivi des prescriptions telles que prévues.

C'est pourquoi nous avons décidé, dans le cadre de notre thèse d'exercice médical, d'interroger à ce sujet nos consœurs et confrères médecins généralistes en exercice de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur.

---

## *DEUXIÈME PARTIE : ETUDE AUPRÈS DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES DE PACA*

---

### A - MATÉRIEL ET MÉTHODE

#### **I- Design de l'étude**

##### 1. Type d'étude

Il s'agit d' une étude observationnelle transversale descriptive quantitative, réalisée par questionnaire anonyme informatisé portant sur l'intérêt et les perspectives d'adhésion des médecins généralistes de PACA aux modalités de renouvellement et de suivi des prescriptions de cannabis médical suite à l'expérimentation pilotée par l'ANSM.

##### 2. Localisation

Cette étude a concerné les 6 départements de la région PACA (Provence-Alpes-Côte d'Azur) : 04, 05, 06, 13, 83, 84.

##### 3. La période

Elle s'est déroulée pendant la période du 14 juin au 18 juillet 2022 inclus.

#### **II- Population étudiée**

##### 1. Critères d'inclusion

La population étudiée est composée d'internes en médecine générale et de médecins généralistes hommes et femmes, thésés ou non, en activité, installés ou remplaçants dans la région PACA.

## 2. Critères d'exclusion

Sont exclus les étudiants externes, les internes non-remplaçants, les médecins généralistes retraités ou sans activité médicale.

### III- Description des données

#### 1. Création d'un questionnaire

Le questionnaire a été conçu autour de la question centrale afin de répondre à l'objectif de recherche (objectifs primaires et secondaires). Un plan d'analyse des données a été ébauché.

Le recueil des données s'est effectué par un questionnaire anonyme ([Annexe 2](#)), mis à disposition sur la plateforme Google-Forms accessible en ligne via un lien dédié.

Les questions sont très majoritairement à choix simple ou choix multiples. Quelques questions permettent une réponse courte.

Il comporte 24 questions :

- 19 questions fermées, à choix simple ou à choix multiples.
- 4 questions semi-ouvertes, avec possibilité d'ajouter une réponse courte à une liste.
- 1 question ouverte, réponse courte.

##### a- Le critère de jugement principal

Il fait l'objet d'une question spécifique (Question 18) : “Êtes-vous prêt à devenir prescripteur de cannabis médical, que ce soit dans le cadre de l'expérimentation, ou si ultérieurement les médecins généralistes étaient autorisés à le prescrire ?”

##### b- Les critères de jugement secondaires

Ils font l'objet de 23 autres questions, ciblant la description du médecin (sexe, âge, lieu d'exercice, etc...), ses connaissances du sujet, ses motivations et ses freins.

## 2. Diffusion du questionnaire

Ce questionnaire a été diffusé par courriel ([Annexe 1](#)), introduit par une présentation du cadre de la thèse et invitant à accéder par un lien au questionnaire. Le courrier précisait que les réponses collectées pourraient donner lieu à publication.

Les adresses mails ont été recueillies :

-par sollicitations téléphoniques après tirage au sort à partir d'annuaires professionnels (inscrits à l'Ordre des Médecins en PACA en 2022),

-sur des sites professionnels, réseaux sociaux professionnels, CPTS régionales.

1137 mails ont ainsi été envoyés.

Ont été sollicités pour diffusion l'URPS PACA et les 6 CDOM de PACA, sans retour positif de leur part pour diffusion par e-mail.

Le CDOM13 a mis en ligne le questionnaire sur la page d'annonces de son site internet pendant un mois.

Le Syndicat National des Jeunes Médecins Généralistes a mis en ligne le questionnaire sur la page d'annonces "Coup de pouce" de son site internet pendant toute la durée de l'enquête.

### 3. Recueil des données

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

Toutes les réponses correspondaient aux critères d'inclusion de l'étude et y ont été intégrées.

Les réponses ont été automatiquement générées par la plateforme Google-Forms sous la forme d'un tableau Excel, dont chaque ligne correspond à un médecin et chaque colonne à une question.

### 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, ne nécessite pas d'autorisation du comité d'éthique, ni d'une déclaration à la CNIL.

### 5. Objectif principal

L'objectif principal est de savoir si les médecins généralistes de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) sont prêts à **devenir prescripteurs de cannabis médical** que ce soit dans le cadre de l'expérimentation menée par l'ANSM ou ultérieurement s'ils y sont autorisés.

### 6. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont d'évaluer auprès des médecins généralistes de PACA quels sont les facteurs influençant leur décision, **leurs motivations et les freins** à la prescription de cannabis médical.

## 7. Méthodes d'analyses statistiques

A partir du tableau Excel généré par Google-Forms avec les réponses recueillies, les questions ont été renommées en variables pour permettre la création d'une base de données exploitable sur un logiciel d'analyse statistique. Google-Forms a également fourni une représentation graphique descriptive des réponses, par diagrammes circulaires et en barres, classant les variables qualitatives en pourcentages.

La base de données a ensuite été confiée à l'équipe du SESSTIM UMR1252 et en particulier, à Monsieur Vincent Di Béo, statisticien et ingénieur d'études à l'INSERM de Marseille et Monsieur Tangui Barré, ingénieur d'études, conception et valorisation des résultats à l'INSERM.

Définition de la variable dépendante principale (Outcome principal):

**“Être prêt à devenir prescripteur de cannabis médical”**: variable binaire (non / oui).

Regroupement de variables : nous avons regroupé certaines variables pour les dichotomiser en vue de leur intégration dans les modèles statistiques :

A la question 3, “votre lieu d'exercice”, variable “ lieu”, nous avons regroupé pour l'analyse univariée, rural et petite ville, < 30000 habitants, 48 médecins, 36,8%, versus moyenne et grande ville, >=30000 habitants, 86 médecins, 64,2%

A la question 15, “Avez-vous des patients répondant à une ou plusieurs des 5 indications”, nous avons regroupé les réponses dans une variable dichotomique, “Patients avec au moins une des 5 indications suivantes...” (non / oui).

A la question 21 sur les risques potentiels pouvant être des freins, nous avons regroupé les réponses dans une variable dichotomique, “aucun risque”, versus “au moins un parmi les 4 proposés”.

A la question 22 sur les risques pour la sécurité, dont les réponses étaient un score de 1 à 3, nous les avons regroupées dans une variable dichotomique “risque nul ou faible” (score 0 ou 1), et « risque moyen ou fort » (score 2 ou 3).

A la question 23 sur la possibilité d'influence de la légalisation du cannabis médical vers le cannabis thérapeutique, nous les avons regroupées dans une variable dichotomique entre d'une part, les scores 1, 2 ou 3, et d'autre part les scores 4 ou 5.

Choix du modèle statistique :

Après analyse univariée, des tris-croisés ont été effectués puis nous avons utilisé des modèles de régression logistique pour identifier les facteurs associés au résultat.

L'utilisation d'une régression logistique nous a paru être la plus adaptée. La régression logistique permet de prendre en compte des facteurs permettant une analyse plus robuste que de réaliser de simples tris-croisés.

#### Méthode de sélection des variables pour la régression logistique :

Sélection à priori des variables explicatives parmi les questions du questionnaire en ligne, qui pourraient jouer un rôle sur la variable principale choisie.

Deux analyses seront réalisées avec la sélection de variables suivante :

-Modèle 1 : Variables sociodémographiques (sexe, âge, lieu d'exercice), variables liées à la profession (Questions 4, 5, 6), variable patient usager (Question 7), variables connaissances cannabis médical (Questions 9, 10, 11). (Tableau 1).

-Modèle 2 : Variables du modèle 1 + variables "barrières" à la prescription du cannabis médical (Questions 15, 20, 21, 22, 23). (Tableau 2).

Mise en œuvre des régressions univariées pour chacune des variables candidates, et conservation seulement des variables avec une p-valeur  $< 0.20$ , qui seront ensuite candidates pour la régression multivariée.

Utilisation de la méthode par élimination descendante (nous intégrons d'abord l'ensemble des variables candidates dans la régression, puis nous éliminons une par une les variables avec les plus grosses p-valeur), jusqu'à obtenir seulement des variables significatives avec des p-valeur  $< 0.05$ . Nous obtenons le modèle final avec uniquement des p-valeurs  $< 0.05$  (test de Wald). Dans notre cas, le modèle multivarié final dispose de 3 variables : Question 4 ( $p = 0.022$ ), Question 5 modifiée ( $p = 0.023$ ) et Question 9 modifiée ( $p = 0.043$ ).

Nous avons utilisé la même méthode pour les 2 modèles.

Les variables explicatives incluses dans un premier modèle (modèle 1) étaient le sexe, l'âge, les conditions de travail, les connaissances et les expériences sur le cannabis médical.

Dans le second modèle (modèle 2), les croyances et les obstacles a priori à la prescription de cannabis médical ont été ajoutés comme variables explicatives.

Les variables dont la valeur p était  $< 0,20$  dans les analyses univariées ont été considérées comme éligibles pour les modèles multivariés. Une sélection rétrograde par étapes a été utilisée pour déterminer les variables du modèle multivarié final avec un seuil p de valeur fixée à 0,05 (test de Wald).

Le risque alpha était de 5% pour toutes les analyses. L'odds ratio (OR) a été calculé avec un intervalle de confiance de 95%.

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide de la version du logiciel Stata cdf 17.0 pour Windows (StataCorp LP, College Station, Texas, États-Unis).

## B - RÉSULTATS

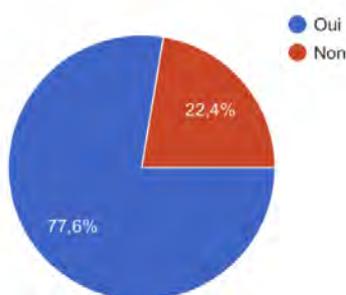
### I- Analyse descriptive

- Effectifs de l'échantillon : Sur 1137 questionnaires envoyés, 134 ont été retournés remplis, soit un taux de réponse de 11,78%. Sauf indication contraire, les résultats sont sur 134 réponses.

Le libellé des questions est dans l'annexe 2 et le détail des réponses est donné dans l'annexe 3.

#### 1. Objectif principal

Question 18 : Êtes-vous prêt à devenir prescripteur de cannabis médical, que ce soit dans le cadre de l'expérimentation, ou si ultérieurement les médecins généralistes étaient autorisés à prescrire .

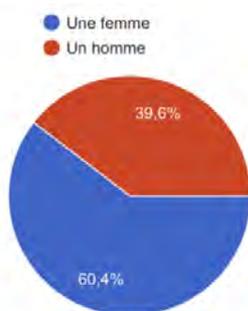


**77,6% (104 médecins) sont prêts à devenir prescripteurs de cannabis médical, contre 22,4% (30 médecins) qui ne le sont pas.**

#### 2. Objectifs secondaires

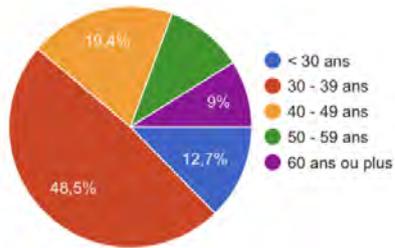
##### a- Caractéristiques démographiques de l'échantillon des médecins

Question 1. : Êtes-vous :



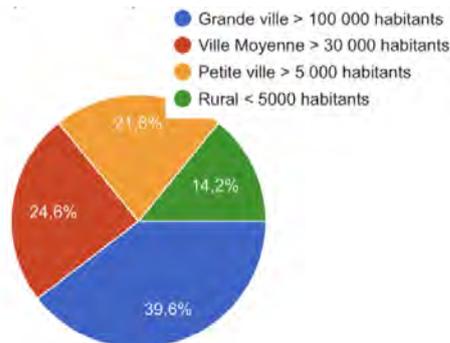
60,4% (81 médecins) sont des femmes, 39,6 % (53 médecins) sont des hommes.

Question 2 : Votre âge :



Par ordre décroissant d'importance, 48,5%, (65 médecins) ont entre 30 et 39 ans , 19,4% (26 médecins) entre 40 et 49 ans, puis 12,7% (17 médecins) ont moins de 30 ans, 10,4% (14 médecins) ont de 50 à 59 ans et 9% (12 médecins) plus de 60 ans.

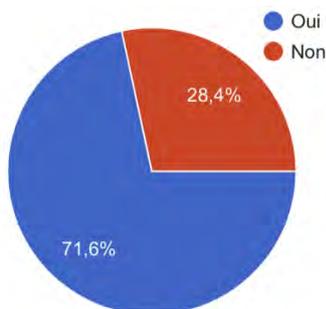
Question 3. Votre lieu d'exercice :



39,6%, (53 médecins) exercent dans une grande ville. 24,6% (33 médecins) dans une ville moyenne , 21,6% (29 médecins) dans une petite ville et 14,2% (19 médecins) en milieu rural.

Question 4. Vous exercez à moins de 30 km d'une des structures de référence de l'expérimentation:

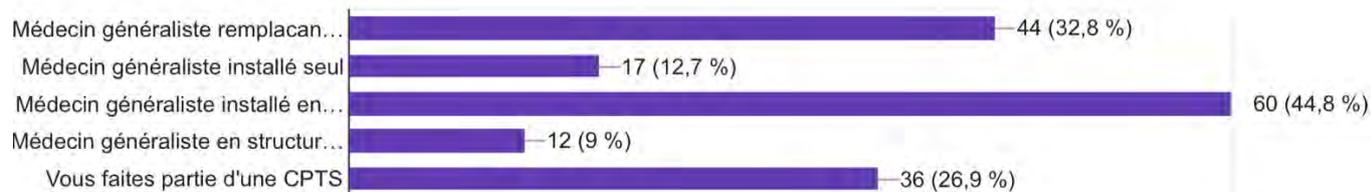
Marseille, Nice, Avignon, Draguignan, Fréjus, Gardanne, Hyères.



- 71,6% des médecins (96 médecins) exercent à moins de 30 km d'une des structures de référence de l'expérimentation .

- 28,4% (38 médecins ) sont à plus de 30 km.

### Question 5. Vous exercez principalement comme



Notre échantillon totalise 12,7% (17 réponses) de médecins installés seuls.

La majorité de nos médecins (53,8%, 72 médecins) exerce en cabinet de groupe (44,8%) ou en structure pluridisciplinaires (9%). On note que 32,8% de notre échantillon a une activité de remplaçant (44 médecins) et enfin, on relève que 26,9% (36 médecins des 134 médecins répondants) font partie d'une CPTS.

### Question 6. Avez-vous une ou plusieurs formations complémentaires en



La grande majorité des médecins (67,9%, 91 médecins) n'a pas de formation complémentaire.

6 % (8 médecins) ont une formation en gériatrie, 3,7% (5 médecins) en addictologie et 3,7% (5 médecins) en soins palliatifs.

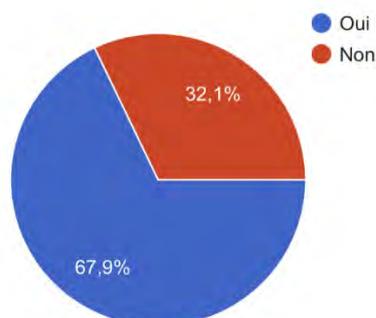
33 médecins (24,3%) ont d'autres formations complémentaires très diverses.

### -Synthèse des caractéristiques démographiques recueillies dans notre échantillon :

60,4% des répondants sont des femmes, contre 39,6% d'hommes. Ils sont pour la plupart âgés de 30 à 39 ans (48,5% de l'échantillon) et 67,9% de notre échantillon se trouvent dans la tranche de 30 à 49 ans. Ils exercent majoritairement dans des grandes villes (39,6%) et moyennes villes (24,6%). Les répondants exercent très majoritairement (71,6%) à moins de 30 km d'une structure de référence de l'expérimentation. Majoritairement, (53,8%), nos médecins n'exercent pas seuls et enfin 26,9% de l'ensemble de nos répondants, (médecins remplaçants compris (32,8%) dans ceux-ci), appartiennent à une CPTS. Et 67,9% n'ont pas de formation complémentaire à la médecine générale.

## b- Connaissances sur le cannabis et son utilisation médicale

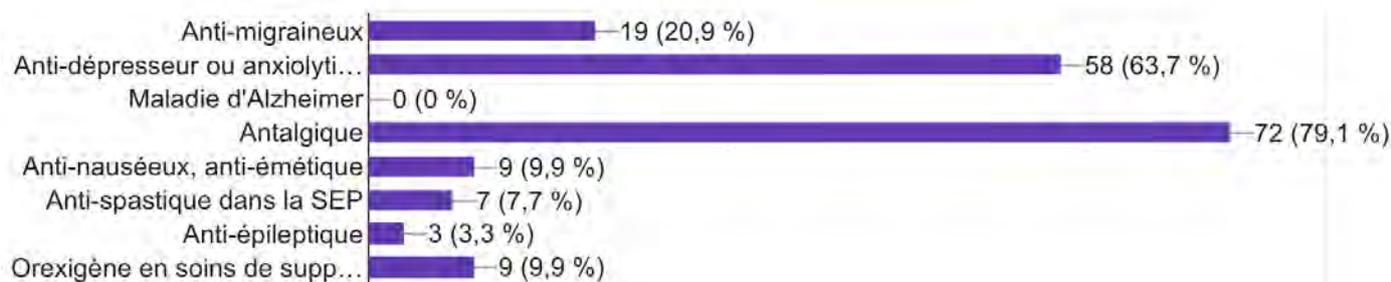
Question 7. Avez-vous connaissance parmi vos patients de cas de consommation de cannabis (licites ou non) pour ses "vertus thérapeutiques" ?



Plus de deux tiers des médecins (67,9%, 91 médecins) ont des patients qui utiliseraient du cannabis à des fins "thérapeutiques".

Question 8. Si vous avez répondu "Oui" à la question précédente : Pour quelle(s) vertu(s) ?

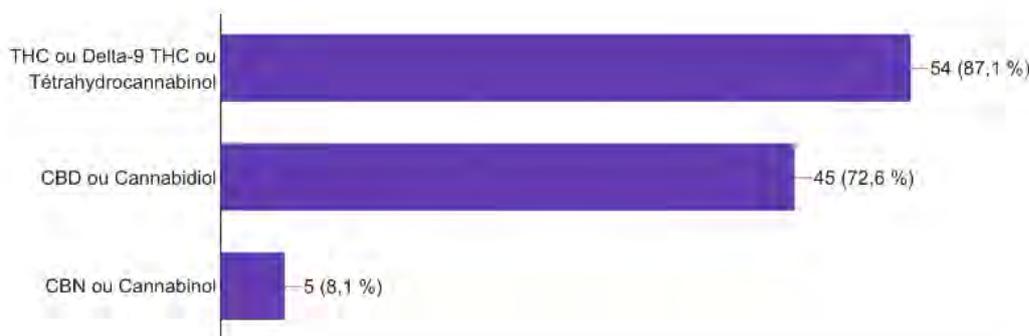
Il y a eu 91 réponses :



Deux grandes indications dominent cette utilisation en automédication du cannabis par les patients. Dans 79,1% des cas, c'est comme antalgique. Dans 63,7% des cas, c'est comme anti-dépresseur ou anxiolytique.

Sont également cités la recherche d'effets anti-migraineux (20,9%), anti-nauséeux (9,9%), orexigènes en soins de support (9,9 %), antispastiques dans la SEP (7,7%), troubles du sommeil (7,7%), antiépileptique (3,3%), anti-tumoral (2,2%), sevrage de cannabis (2,2%), antiparkinsonien (1%).

**Question 9.** Cochez si vous pensez bien connaître les effets de ces principaux composés actifs du cannabis ? **62 réponses à cette question.**



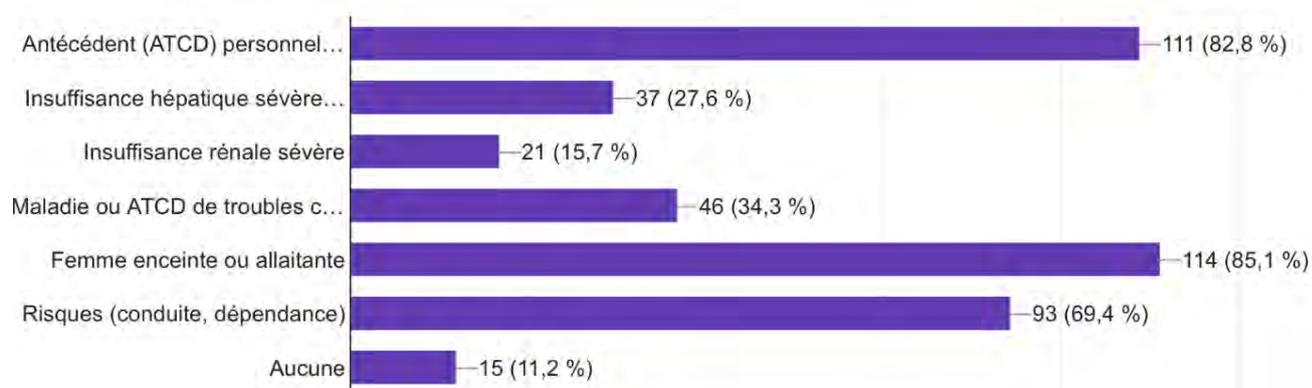
**Il y a eu 62 réponses**, sur lesquelles sont calculés les pourcentages.

**Mais si on considère les pourcentages sur la totalité des 134 médecins**, une grande majorité (53,7%, 72 médecins) n'a pas répondu connaître les effets d'au moins un composé.

Pour les autres : THC : 40,3% (54 médecins), CBD : 33,6% (45 médecins)

Seulement 5 médecins (3,7%) déclarent connaître le CBN.

**Question 10.** Parmi les contre-indications de l'usage du cannabis médical suivantes, lesquelles connaissez-vous ?

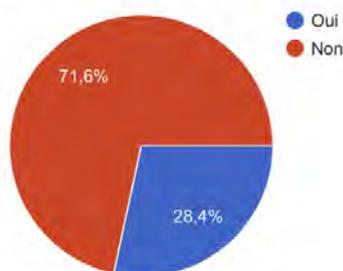


Parmi les contre-indications citées arrivent largement en tête la femme enceinte ou allaitante (85,1%, 114 médecins), puis les antécédents de troubles psychotiques( 82,8 %, 111 médecins). Arrivent ensuite les risques (conduite, dépendance...) avec 69.4 % (93 médecins), les troubles cardiaques ou cérébrovasculaires sévères (34,3 %), l'insuffisance hépatique sévère ou atteinte biologique prédictive (27,6 %) et l'insuffisance rénale sévère (15,7 %).

11,2%, (15 médecins), n'en connaissent aucune.

### c- Connaissances sur l'expérimentation

Question 11. Avez-vous connaissance de l'expérimentation du cannabis à usage médical actuellement menée par l'ANSM depuis mars 2021 jusqu'en mars 2023, avant cette enquête ?



28,4% des médecins (38 médecins) ont eu connaissance de l'expérimentation.

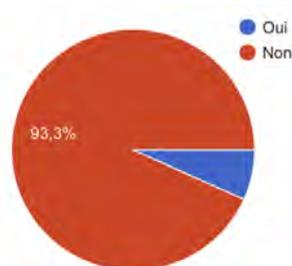
et

71,6% n'en ont pas eu connaissance.

Question 12. Êtes-vous déjà impliqué(e) dans cette expérimentation et pour combien de malades?

Aucun médecin n'est actuellement impliqué dans l'expérimentation.

Question 13. Avez-vous déjà été sollicité(e) par un ou plusieurs patients pour intégrer l'expérimentation ?



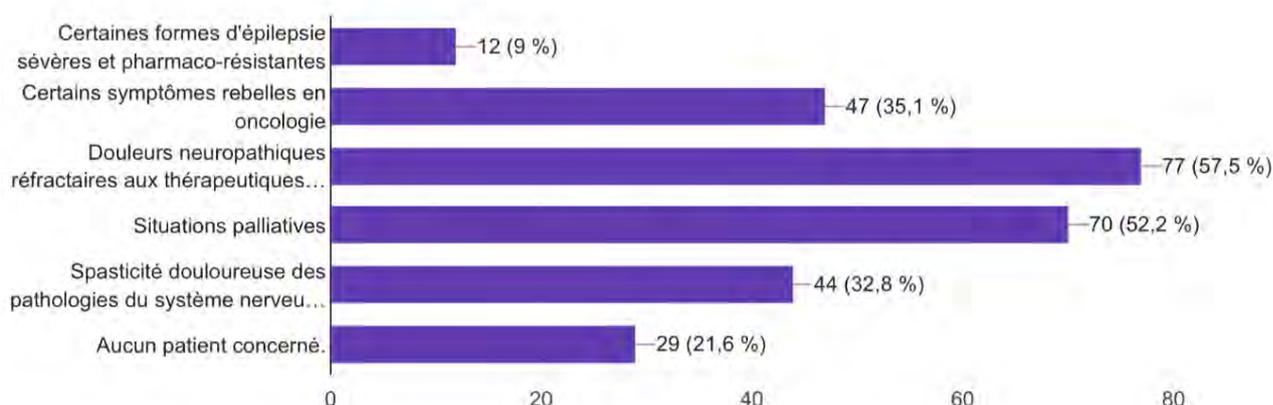
Cependant certains médecins ont été déjà sollicités par des patients pour participer à l'expérimentation (9 médecins), 6,7%.

Question 14. Avez-vous déjà suivi la formation préalable au suivi et au renouvellement de cannabis médical dispensée par l'ANSM ?

La réponse est Non à 100%.

Aucun médecin n'a pour l'instant suivi la formation de l'ANSM.

**Question 15.** Avez-vous des patients répondant à une ou plusieurs des 5 INDICATIONS suivantes retenues qui pourraient intégrer l'expérimentation ou bénéficier ultérieurement du traitement par cannabis médical ?



- A cette question, 78,4% des médecins (105 médecins) ont au moins un patient susceptible d'être intégré dans l'expérimentation ou de recevoir ultérieurement le traitement de cannabis médical et 21,6% (29 médecins) n'ont aucun patient concerné.

- Les indications sont, en tête, les douleurs neuropathiques réfractaires (57,5%), puis les situations palliatives(52,2%), les symptômes rebelles en oncologie (35,1%), la spasticité douloureuse du SNC (32,8%) et certaines formes d'épilepsies sévères et pharmacorésistantes ( 9%).

#### d- Attitude des médecins face à la prescription de cannabis médical

(En dehors de la question 18, de l'objectif principal, traitée au début) :

- **Question 16.** Êtes-vous favorable à l'usage du cannabis médical dans les 5 indications retenues?



72,4% des médecins (97 médecins) se disent favorables à l'utilisation du cannabis médical dans les 5 indications de l'expérimentation, 3,8% y sont défavorables et 23,9% ne savent pas.

Question 17. En dehors des 5 indications expérimentées, y en a-t-il d'autres pour lesquelles vous jugez que le cannabis médical présenterait un intérêt ?

En réponse ouverte, 53 médecins ont apporté une réponse . Trois classes d'indications sont citées :

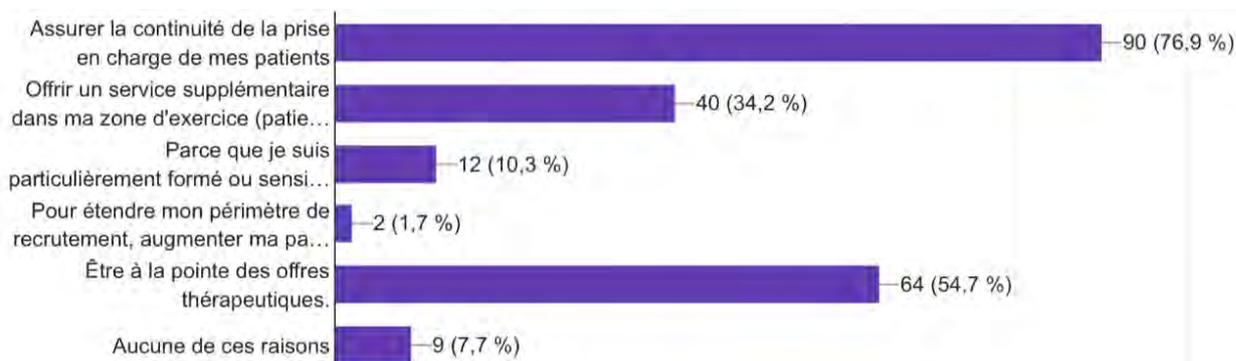
- Antalgique dans toutes les situations, migraines, douleurs chroniques rhumatismales, fibromyalgies.
- Aide au sevrage au cannabis, traitement de substitution.
- Traitement des troubles neuropsychiatriques : anxiété, troubles du comportement, troubles du sommeil, syndrome dépressif chronique, syndrome parkinsonien.

En plus, utilisation comme orexigène chez le sujet âgé et antiémétique.

#### e- Motivations à prescrire

Question 19. Si vous êtes ou si vous décidez de devenir prescripteur de cannabis médical, pour quelles raisons principales le feriez-vous ?

Sur 117 réponses :



-La principale motivation des médecins pour prescrire du cannabis thérapeutique est très nettement le souhait d'assurer la continuité de la prise en charge de leurs patients (76,9%, 90 médecins).

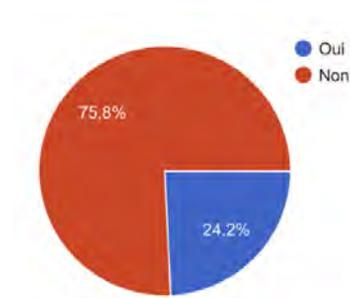
-Arrive ensuite le souhait d'être à la pointe des innovations thérapeutiques (54,7%, 64 médecins).

-Est également citée, la motivation d'offrir un service supplémentaire dans sa zone d'exercice (34,2%, 40 médecins). Enfin on note que 10,3% (12 médecins) sont particulièrement formés ou sensibilisés à une pathologie éligible.

Le souci d'étendre son périmètre de recrutement ou sa patientèle est mentionné par 2 médecins.

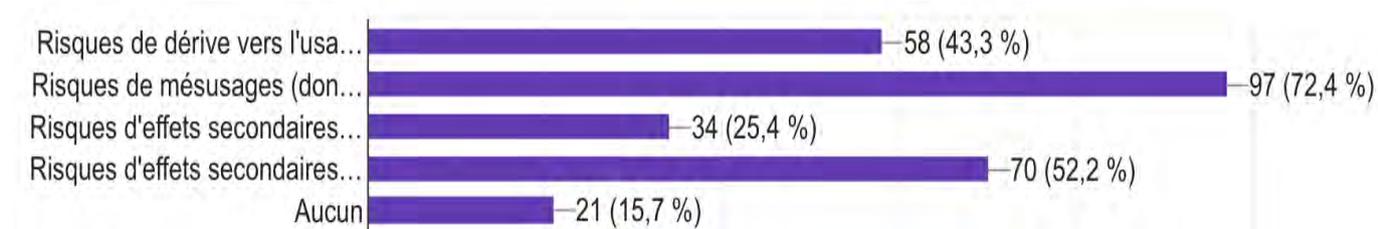
## f- Freins à la prescription

Question 20. Refuseriez-vous de prescrire en raison des obligations réglementaires : téléformation obligatoire d'une demi-journée et obligation de tenir un registre ?



Pour un quart des médecins (24,2%, 32 médecins), ces obligations réglementaires seraient un frein à leur prescription. Pour 75,8%, ce n'est pas le cas.

Question 21. Dans quelle mesure les risques potentiels suivants constituent-ils des freins à votre prescription de cannabis médical ?



-Seulement 15,7% des médecins pensent qu'aucun risque potentiel ne constitue un frein.

-Le frein le plus important à la prescription de cannabis médical est le risque perçu de mésusage, entraînant dépendance ou abus (72,4%, 97 médecins).

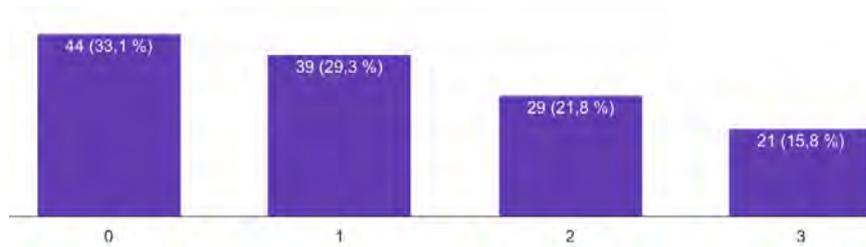
Il est suivi du risque d'effets secondaires psychiques (52,2%, 70 médecins).

Le risque de dérives vers l'usage d'autres stupéfiants est un frein pour 43,3% (58 médecins).

Le risque purement médical d'effets secondaires cardiaques est moins redouté (25,4%, 34 médecins).

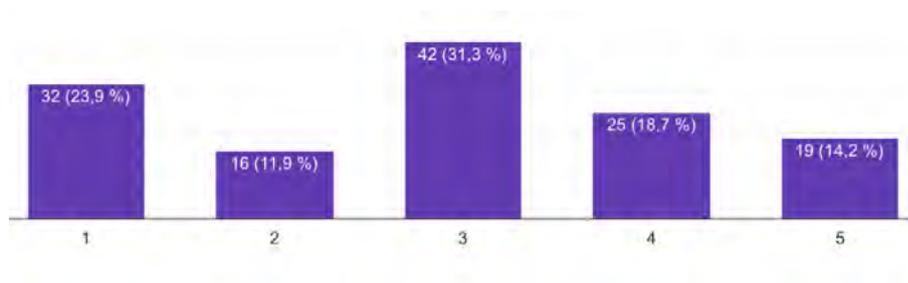
Enfin, 6% des médecins mentionnent d'autres risques.

Question 22. Considérez-vous comme frein à votre décision de prescrire du cannabis médical, un éventuel risque pour votre sécurité ? Côté sur une échelle de 0 (aucun risque) à 3 (Risque fort).  
133 réponses.



On voit que pour 62,4% des médecins (83 médecins), le risque pour leur sécurité est jugé nul ou faible (réponses 0 ou 1). Pour 37,6% (50 médecins) il est jugé fort à très fort (réponses 2 ou 3)

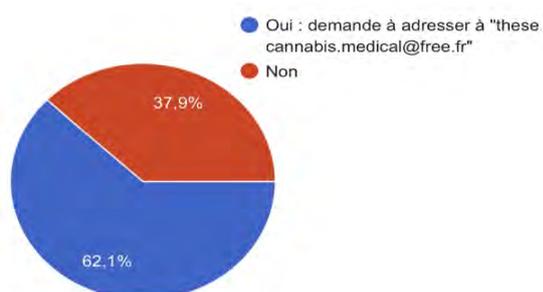
Question 23. Considérez-vous que l'approbation de l'usage encadré du cannabis médical, constituera une voie d'évolution législative vers la dépénalisation du cannabis (non médical) ? Côté sur une échelle de 1 (pas du tout) à 5 (c'est certain) .



On voit que pour 67,1% des médecins (90 médecins), il n'y a pas ou peu de lien avec une éventuelle dépénalisation du cannabis (réponses 1, 2, ou 3) Pour 32,9% (44 médecins) un lien moyen ou fort (réponses 4 ou 5).

[g- Souhait de recevoir la thèse.](#)

Question 24. Ce questionnaire est à présent terminé. Un immense merci ! Souhaiteriez-vous recevoir cette thèse lorsqu'elle sera terminée ?



62,1 % des médecins souhaitent recevoir la thèse terminée.

## II- Analyse Statistique

Les résultats confirment que l'utilisation d'une régression logistique est la plus adaptée car notre variable dépendante est binaire et plutôt bien équilibrée, avec 104 "Oui" pour 30 "Non".

### 1. Résultats statistiques

a- Tableau 1 Régression logistique sur les facteurs associés au souhait de devenir prescripteur de cannabis médical

Analyse univariée

Réponses à la question principale : 104 (77,6%) oui, 30 (22,4%) non

	Descriptif Effectif (%)	Analyse univariée 1	
		OR [IC 95%]	p-valeur
<b>1. Sexe</b>			
Un homme	53 (39.6)	référence	
Une femme	81 (60.4)	1.02 [0.45-2.35]	0.955
<b>2. Age</b>			
< 30 ans	17 (12.7)	réf	
30 - 39 ans	65 (48.5)	3.09 [0.98-9.78]	0.055
40 - 49 ans	26 (19.4)	2.33 [0.62-8.81]	0.211
50 - 59 ans	14 (10.4)	2.57 [0.52-12.72]	0.248
60 ans ou plus	12 (9)	3.50 [0.58-21.16]	0.172
<b>3. Votre lieu d'exercice</b>			
< 30 000 habitants	48 (36.8)	réf	
> 30 000 habitants	86 (64.2)	0.37 [0.14-0.98]	0.045
<b>4. Vous exercez à moins de 30 km d'une des structures de référence de l'expérimentation : Marseille, Nice, Avignon, Draguignan, Fréjus, Gardanne, Hyères ?</b>			
Non	38 (28.4)	réf	
Oui	96 (71.6)	0.22 [0.06-0.81]	0.018

5. Vous faites partie d'une CPTS			
Non	98 (73.1)	réf	
Oui	36 (26.9)	4.18 [1.18-14.78]	0.026
6. Avez-vous une ou plusieurs formations complémentaires ?			
Non	91 (67.9)	réf	
Oui	53 (32.1)	2.21 [0.83-5.89]	0.113
7. Avez-vous connaissance parmi vos patients de cas de consommation de cannabis (licites ou non) pour ses "vertus thérapeutiques" ?			
Non	43 (32.1)	réf	
Oui	91 (67.9)	2.26 [0.98-5.22]	0.055
9. Connaissance du CBD et du THC			
Non	97 (72.4)	réf	
Oui	37 (27.6)	4.37 [1.24-15.43]	0.022
11. Aviez-vous connaissance de l'expérimentation du cannabis à usage médical actuellement menée par l'ANSM depuis mars 2021 jusqu'en mars 2023, avant cette enquête ?			
Non	96 (71.6)	réf	
Oui	38 (28.4)	1.78 [0.66-4.77]	0.253

**Analyse multivariée** Reprise du tableau 1 avec seulement les résultats de l'analyse multivariée

	Analyse multivariée	
	ORa [IC 95%]	p-valeur
4. Vous exercez à moins de 30 km d'une des structures de référence de l'expérimentation : Marseille, Nice, Avignon, Draguignan, Fréjus, Gardanne, Hyères ?		
Non	référence	
Oui	0.22 [0.06-0.81]	0.022
5. Vous faites partie d'une CPTS		
Non	réf	
Oui	4.48 [1.23-16.35]	0.023

9. Connaissance des effets principaux du CBD et du THC			
Non		réf	
Oui		3.04 [1.04-8.91]	0.043

b- Tableau 2 : Régression logistique avec intégration des variables «barrières» à la prescription de cannabis médical.

Analyse univariée 77,6% oui, 22,4% non

	Descriptif Effectif (%)	Analyse univariée 2	
		OR [IC 95%]	p-valeur
15. Avez-vous des patients répondant à une ou plusieurs des 5 INDICATIONS suivantes retenues qui pourraient intégrer l'expérimentation ou bénéficier ultérieurement du traitement par cannabis médical ?			
Aucun patient concerné	29 (21.6)	réf	
Oui, à au moins une indication parmi les 5	105 (78.4)	5.19 [2.11-12.8]	<0.001
20. Refuseriez-vous de prescrire en raison des obligations règlementaires : téléformation obligatoire d'une demi-journée et obligation de tenir un registre ?			
Non	100 (75.8)	réf	
Oui	32 (24.2)	0.28 [0.11-0.67]	0.005
21. Dans quelle mesure les risques potentiels suivants constituent-ils des freins à votre prescription de cannabis médical ?			
Aucune	21 (15.7)	7.34 [0.94-57.00]	0.057
Au moins une parmi les 4 proposées	113 (84.3)	réf	
- Risques de dérives ou mésusages, d'usage stupéfiants			
Non	33 (24.6)	réf	
Oui	101 (75.4)	0.08 [0.01-0.59]	0.014
- Risque d'effets secondaires cardiaques			
Non	100 (74.6)	réf	
Oui	34 (25.4)	0.74 [0.30-1.81]	0.509
- Risque d'effets secondaires psychiques			
Non	64 (47.8)	réf	
Oui	70 (52.2)	1.33 [0.59-3.01]	0.489

22. Considérez-vous comme frein à votre décision de prescrire du cannabis médical, un éventuel risque pour votre sécurité ?			
Pas ou peu de risque (0/1)	83 (62.4)	15.60 [5.40-45.05]	<0.001
Risque modéré à fort (2/3)	50 (37.6)	réf	
23. Considérez-vous que l'approbation de l'usage encadré du cannabis médical, constituera une voie d'évolution législative vers la dépénalisation du cannabis (non médical) ?			
Pas du tout/peu/modéré (1/2/3)	90 (67.1)	5.46 [2.29-13.00]	<0.001
Probable ou certain (4/5)	44 (32.9)	réf	

*NB : Pour ce modèle, les variables présentes dans le modèle 1 (voir tableau 1) ont été testées mais n'entrent pas dans le modèle final de l'analyse multivariée 2.*

#### Analyse multivariée

	Descriptif	Analyse multivariée 2	
	Effectif (%)	OR a [IC 95%]	p-valeur
15. Avez-vous des patients répondant à une ou plusieurs des 5 INDICATIONS suivantes retenues qui pourraient intégrer l'expérimentation ou bénéficier ultérieurement du traitement par cannabis médical ?			
Aucun patient concerné	29 (21.6)	réf	
Oui, à au moins une indication parmi les 5	105 (78.4)	4.79 [1.55-14.76]	0.006
22. Considérez-vous comme frein à votre décision de prescrire du cannabis médical, un éventuel risque pour votre sécurité ?			
Pas ou peu de risque (0/1)	83 (62.4)	10.49 [3.38-32.57]	<0.001
Risque modéré à fort (2/3)	50 (37.6)	réf	

23. Considérez-vous que l'approbation de l'usage encadré du cannabis médical, constituera une voie d'évolution législative vers la dépénalisation du cannabis (non médical) ?			
Pas du tout/peu/modéré (1/2/3)	90 (67.1)	3.17 [1.12-9.00]	0.030
Probable ou certain (4/5)	44 (32.9)	réf	

## 2. Interprétation de l'analyse statistique

### a- Caractéristiques et connaissances des médecins (Tableau 1)

Trois facteurs influencent significativement la décision de devenir prescripteur de cannabis médical :

- Les médecins qui exercent à moins de 30 km d'une des structures de référence de l'expérimentation ont 4,55 fois moins de chance (OR= 0.22 =1/4.55) d'être prêts à devenir prescripteurs de cannabis médical par rapport aux médecins qui exercent à plus de 30 km de ces structures. (Question 4).
- Les médecins faisant partie d'une CPTS ont une probabilité 4,48 fois plus importante (OR = 4.48 [1.23-16.35]) de souhaiter devenir prescripteurs de cannabis médical que les médecins n'en faisant pas partie. (Question 5).
- Ceux ayant connaissance des effets principaux du CBD et du THC ont une probabilité 3 fois supérieure (OR =3.04 [1.04-8.91]) à ceux n'en n'ayant pas, de souhaiter devenir prescripteurs de cannabis médical. (Question 9).

### b- Freins à la décision de devenir prescripteur (Tableau 2)

Ces chiffres éclairent les différents freins susceptibles de faire baisser la probabilité qu'ont les médecins de devenir prescripteurs de Cannabis médical :

- Les médecins n'ayant aucun patient présentant au moins une des 5 indications retenues, font baisser de 4,8 fois la probabilité de devenir prescripteurs. (Question 15).
- Les obligations réglementaires (formation et registre) la font baisser de 3,6 fois . (Question 20).

- Le fait de redouter au moins un risque potentiel, fait baisser la probabilité de 7,3 fois. (Question 21).
- Parmi ces risques potentiels, la crainte d'un risque de dérive vers l'usage d'autres stupéfiants, ou de mésusage (dépendance, abus) rend pratiquement nulle la probabilité de devenir prescripteur (OR = 0.08 [0.01-0.59]). (Question 21).
- En revanche, il est à noter que le risque d'effets secondaires cardiaques ou psychiques n'est pas statistiquement significatif (p=0.5) sur cette probabilité. (Question 21).
- Les médecins pensant que la décision de devenir prescripteur peut présenter un risque de niveau modéré à fort pour leur sécurité, seront 10,49 fois moins prescripteurs que les autres. (Question 22).
- Enfin, le fait de penser que l'approbation du cannabis médical constituerait une voie vers la légalisation du cannabis non médical, fait baisser 3,17 fois la décision d'en devenir prescripteur. (Question 23).

## C - DISCUSSION

### **I- Objectif principal**

Les médecins ayant répondu sont en grande majorité prêts (77,6%, 104 médecins) à devenir prescripteurs de cannabis médical, contre 22,4% (30 médecins) qui ne le sont pas.

Cette question porte sur l'intention de prescription par le médecin, dans le cadre de l'expérimentation ou plus tard en cas de légalisation en autorisant la prescription.

Ce résultat répond à l'hypothèse de notre question de thèse, à savoir une adhésion des médecins généralistes à la possibilité d'être prescripteurs de cannabis médical.

Il est intéressant de la comparer avec d'autres études sur le même sujet.

#### - En France :

Une étude a été réalisée début 2020 auprès de 126 médecins du département de Moselle (118). A la question " Si les médecins généralistes étaient amenés à prescrire du cannabis thérapeutique, feriez-vous partie des prescripteurs ?" 57 % répondent oui, 10% non et 33 % sont indécis. Ces chiffres inférieurs aux nôtres peuvent s'expliquer par le fait que l'expérimentation de

l'ANSM n'avait pas débuté, alors que nos résultats ont été recueillis après un an d'expérimentation. Il est plus facile de se projeter sur un dispositif qui existe et fonctionne que sur un projet. De plus, dans l'étude de Moselle, aucune question ne stipulait l'expérimentation de l'ANSM, seule l'introduction au questionnaire mentionnait un "protocole d'étude validé par l'ancienne Ministre de la Santé".

Un sondage sur le site du Quotidien du Médecin (119), le 26 juillet 2019 sur une question unique : "Êtes-vous disposé à prescrire du cannabis médical ?" obtient 54% Oui, 39% Non, 8% NSP.

- A l'étranger, dans les pays où le cannabis médical a été légalisé, la comparaison avec les études doit être prudente, en raison du caractère très disparate des diverses réglementations nationales et des conditions de prescription.

D'autre part, la quasi-totalité des études interroge les médecins sur leur approbation de l'utilité médicale du cannabis, mais pas sur leur attitude personnelle de prescrire ou non.

En Norvège, où la prescription est possible, mais très encadrée, sur autorisation nominative, l'étude d'Arfinsen (120) indique 38 % d'hommes et 23 % de femmes prêts à prescrire, 18% d'hommes et 32 % de femmes n'étant pas prêts et 44% d'hommes et 45 % de femmes incertains.

Au Canada, où la légalisation du cannabis médical est ancienne et le cannabis récréatif légalisé, d'après l'étude de Hachem (121) en 2022, seuls 36% des médecins déclarent recommander et prescrire eux-mêmes du cannabis médical. 20 % le font prescrire par des confrères, 23% y sont opposés et 21 % sont indécis.

En Australie, le cannabis médical est autorisé, mais l'accès assez difficile, les médecins devant être agréés. L'étude de Karanges, (122) en 2018, indique seulement 29% des médecins prêts à prescrire, 37% opposés, et 34% indécis.

Aux Etats-Unis, l'étude de Philpot (123) sur les prestataires de soins primaires du Minnesota (76% de médecins) montre que 39% pensent devoir offrir à leurs patients l'accès au cannabis médical, 29 % y étant opposés et 32% indécis.

Les médecins de PACA ayant répondu à notre questionnaire semblent donc nettement plus favorables à la prescription du cannabis médical que leurs confrères étrangers.

## II- Objectifs secondaires

### 1. Motivations à devenir prescripteurs de cannabis médical

#### Les caractéristiques des médecins

Il n'y a pas de différence significative selon le sexe pour l'intention de prescrire. Une seule étude, dans la fédération de Russie, (124) montre une différence très significative dans l'approbation de l'usage médical du cannabis, entre médecins femmes (41,7%) et hommes (27,1%). Notre étude ne montre pas non plus de différence significative selon l'âge, quelle que soit la tranche d'âge prise isolément, ou par dichotomie au-dessus ou en-dessous d'un âge seuil. L'étude faite en Moselle en 2019 montrait en revanche une opinion significativement moins favorable au cannabis médical chez les médecins de plus de 60 ans, que nous ne retrouvons pas dans notre échantillon.

#### La localisation géographique :

Si l'on regroupe les villes par leur nombre d'habitants, les médecins exerçant dans des villes de plus de 30000 habitants sont trois fois moins favorables à la prescription que les autres. Ce qui est corroboré par la question de la distance par rapport aux centres de référence, avec une différence très significative : les médecins exerçant à moins de 30 km d'une des structures de référence de l'expérimentation, ont 4,5 fois moins d'intention de devenir prescripteurs que ceux qui en sont plus éloignés. C'est un résultat logique si on considère que les médecins proches d'un centre peuvent plus facilement laisser leurs patients se faire renouveler les prescriptions dans ces centres, alors que les plus éloignés prendront plus volontiers en charge les renouvellements pour éviter aux malades de longs déplacements, d'autant, soulignons-le que la conduite de véhicules est contre-indiquée avec le traitement et que celui-ci nécessite un suivi mensuel.

#### L'appartenance à une CPTS

C'est l'élément le plus significatif selon le mode d'exercice.

Les médecins faisant partie d'une CPTS ont une probabilité 4,48 fois plus importante de devenir prescripteurs.

On peut l'interpréter par le fait que l'adhésion à une CPTS manifeste un intérêt particulier pour assurer la continuité des soins en collaboration avec d'autres professionnels de santé, une sorte d'offre mutualisée de services sur un territoire. (Question 19) et ceci est aussi cohérent avec la réponse à cette même question, de constituer une offre supplémentaire dans la zone d'exercice.

### La formation :

L'analyse statistique individuelle ou groupée du nombre de médecins ayant reçu des formations concernant des pathologies susceptibles d'être traitées par le cannabis médical, ne montre pas de différence significative par rapport aux autres formations. Mais seuls 16 médecins sont concernés et il est vraisemblable que la puissance du test est insuffisante compte tenu de l'effectif réduit de l'échantillon.

### Les connaissances sur le cannabis

D'abord, un nombre très important de médecins (67,9%), déclare avoir connaissance de patients utilisant du cannabis - obligatoirement illicite - pour ses vertus thérapeutiques, essentiellement comme antalgique (79,1%), antidépresseur (63,7%), mais aussi comme antimigraineux (20,9 %), orexigène en soins de support (9,9%), antiémétique (9,89), hypnotique (7,7%), antispastique dans la SEP (7,7%), antiépileptique (3,3%), anti-tumoral (2,2%), sevrage de cannabis (2,2%), antiparkinsonien (1).

Ceci confirme d'abord la pertinence du choix des indications retenues dans l'expérimentation qui représentent 30,8% du total, malgré leur relativement faible prévalence. Elles font effectivement l'objet d'une attente d'un nombre non négligeable de patients, qui ne peuvent actuellement qu'utiliser du cannabis de manière illicite quand ils sont en échappement thérapeutique. Certains d'entre eux sont regroupés en associations et leurs demandes sont entendues par le comité scientifique de l'expérimentation sur le cannabis médical.

En revanche, des indications non retenues dans l'expérimentation, antalgiques et antidépresseurs, somnifères, sont aussi très majoritaires dans les demandes, ce qui implique une réflexion nécessaire sur l'éventuel élargissement des indications en cas de légalisation du cannabis médical. L'expérimentation a prévu cette hypothèse, la liste des indications est susceptible d'évoluer, mais toujours en étant très encadrée et après validation de comités d'experts. Par exemple, des discussions sont en cours autour de l'endométriose, pour l'évaluation de futures indications. Le Comité de suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis, au sein de l'ANSM, a tenu récemment, en ce début d'automne 2022, une séance à ce sujet avec le Collège national des Gynécologues et Obstétriciens Français, l'AP-HM à Marseille réalise un essai clinique sur l'effet du CBD dans la prise en charge de l'endométriose, Endo-France et EndoMind.

Ce résultat démontre aussi que le sujet du cannabis est un sujet de discussion fréquent entre le médecin généraliste et ses patients. 65 % des médecins l'ont fait dans l'étude française de Moselle. Une étude de Sideris, à New-York (125) mentionne 75 % des médecins interrogés signalant des patients ayant évoqué le sujet du cannabis avec eux. Une méta-analyse de Ronne (126) en 2021, sur 21 articles dans 5 pays différents (Etats-Unis, Canada, Israël, Irlande, Australie),

note entre 49% et 95 % la proportion des médecins ayant eu des demandes de leurs patients sur ce sujet.

L'analyse multivariée démontre que les médecins ayant connaissance des effets principaux du THC et du CBD et de leurs contre-indications ont une probabilité trois fois supérieure par rapport à ceux n'en ayant pas, de souhaiter devenir prescripteurs de cannabis médical. Cet effet positif de la connaissance des produits peut avoir un effet pervers, en induisant une « spécialisation » de certains médecins qu'une bonne connaissance du produit incite à prescrire et qui en prescrivant améliorent leurs connaissances médicales et réglementaires du cannabis. L'étude de Kondrad (127), dans le Colorado où le cannabis médical a été très tôt légalisé, note que 45% des prescriptions sont faites par seulement quinze médecins.

#### Les connaissances sur l'expérimentation de l'ANSM:

Seulement 28,4% des médecins déclarent avoir eu connaissance de l'expérimentation. Le fait de connaître l'expérimentation n'est pas statistiquement corrélé à l'intention de prescrire. Aucun médecin n'a inclus de patients ni suivi la formation, même si 9 médecins déclarent avoir été sollicités par des patients.

Or 68% des médecins ont des patients consommateurs de cannabis à visée thérapeutique (question 7) et 78,4 % des médecins déclarent avoir des patients répondant à au moins une indication rentrant dans le cadre de l'expérimentation (question 15).

Il y a donc un potentiel très important de patients à inclure, avec 72,4% des médecins (question 16) qui sont favorables à l'usage médical du cannabis .

On peut donc s'étonner qu'aucun patient n'ait fait l'objet d'une demande d'inclusion qui leur permettrait de bénéficier du cannabis médical, alors même que 9 médecins déclarent avoir été sollicités par un patient.

De plus, 38 médecins ont déclaré connaître l'expérimentation (question 11). Or 29 médecins seulement déclarent n'avoir aucun patient susceptible d'être inclus. Donc il y a au moins 9 médecins qui ont connaissance de l'étude et ont au moins un patient à y inclure, mais qui ne l'ont pas fait. Ceci incite à penser soit que comme pour tout médicament innovant, la nouveauté entraîne la prudence, soit qu'ils n'ont pas bénéficié d'une bonne communication sur l'expérimentation.

Cette méconnaissance de l'expérimentation constatée dans notre étude se retrouve bien au niveau national, puisqu'en octobre 2022, seulement 1816 patients ont été recrutés, sur 3000 prévus, et l'expérimentation sera prolongée en raison d'effectifs insuffisants à cette date.

Au cours de la réunion du Comité scientifique temporaire de suivi de l'expérimentation de l'ANSM du 24 mars 2022, il aurait été fait état que "seuls 20% des patients qui participent à l'expérimentation actuellement ont un médecin généraliste pour assurer leur suivi et leur renouvellement."(128). Les structures de référence craignent d'être débordées.

Toutes les conditions seraient pourtant réunies pour assurer la réussite de cette expérimentation française :

Elle se fait sous l'égide d'une agence dont l'expertise est indiscutée, l'ANSM. Les médecins français sont donc rassurés sur les deux points principaux qui freinent leurs confrères étrangers :

- D'abord, une validation, par un conseil d'experts indépendants, de l'intérêt médical du cannabis dans chacune des indications proposées, basé sur une analyse de la littérature avec des études cliniques répondant aux critères de validité reconnus, avec l'enseignement des expériences menées à l'étranger parfois depuis plus de 20 ans, appuyé par des sociétés savantes et des associations de patients. Une expérimentation évolutive, qui peut s'adapter à tout moment.

- Ensuite une organisation pratique rigoureuse de la sélection du produit depuis sa culture, sa production, la mise à disposition, avec la définition claire du rôle de chacun, médecin référent, médecin de ville, pharmacien d'officine, avec une formation, un suivi avec la mise en place d'un registre au niveau national (RECANN).

Le circuit de prescription et de délivrance est parfaitement sécurisé et encadré.

Bien que la période du Covid n'ait pas été favorable au lancement d'une expérimentation, il est évident qu'il y a un déficit important de communication de l'ANSM auprès des médecins généralistes. Il est vraisemblable qu'elle a été initialement volontaire en raison de la jauge fixée.

Actuellement, sur le site de l'ANSM, il est difficile pour un médecin généraliste, souvent pressé, de trouver, rapidement, comment se former, comment adresser un patient.

Après avoir fait défiler beaucoup de pages et d'images, on parvient à trouver des informations sur le parcours des médecins, avec la seule mention en ce qui concerne le médecin généraliste en libéral : "Engagement du médecin sur désignation du patient inclus. L'ANSM transmet au professionnel de santé le lien vers la formation e-learning obligatoire", sans lien ni mail pour se faire connaître. Dans les faits, pour le médecin généraliste ou spécialiste en libéral, la possibilité de se former est conditionnée au fait d'avoir préalablement identifié les patients éligibles au cannabis médical dans une des 5 indications et, après vérification du respect des critères d'inclusion (critères également accessibles sur le site de l'ANSM, et évolutifs), de les avoir orientés vers une structure de référence compétente dans la pathologie concernée, avec une lettre de liaison. Ce n'est que lorsque le patient aura été retenu et inclus dans l'expérimentation par le centre de référence

correspondant à sa pathologie, auquel nous l'aurons adressé, que le médecin, sur désignation de son patient inclus, pourra, librement, s'engager à suivre la formation.

Alors, seulement, l'ANSM transmettra au professionnel le lien vers la formation e-learning obligatoire. (<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/conditions-de-securisation-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>).

Le médecin libéral sera alors après validation de celle-ci, autorisé à suivre son patient et à effectuer les renouvellements, les ajustements de dose et renseigner le registre. (129)

Ce parcours différé, en plusieurs étapes, tel qu'il est actuellement est certainement aussi un frein. Il serait donc souhaitable d'améliorer, dans un premier temps, la lisibilité et l'ergonomie du site de l'ANSM pour faciliter l'accès, la lisibilité et les modalités pratiques d'inclusion de patients et de formation des médecins.

Notre étude démontre donc qu'une communication active auprès des médecins sur cette expérimentation est absolument indispensable pour assurer leur participation au recrutement nécessaire à ses conclusions.

La détermination des conditions dans lesquelles la généralisation de l'utilisation du cannabis médical pourra se faire repose sur le succès de l'expérimentation. Le succès de l'expérimentation nécessite un bon maillage du territoire et un nombre suffisant de médecins clairement informés et formés à la prescription.

- L'attitude face à l'usage médical du cannabis dans les 5 indications retenues :

Les chiffres (question 16 : 72,4 % de médecins favorables, 3,7% de médecins défavorables, 23,9% d'indécis) sont superposables avec ceux de l'objectif principal en intention de prescrire.

Cette attitude positive des médecins de notre étude face à l'utilisation médicale du cannabis est très largement partagée. Déjà en 2015, Ebert (130) en Israël montrait que 75,8% des médecins déclaraient que le cannabis médical était un agent thérapeutique médical légitime. En 2017 l'étude de Crowley(131) montrait que plus de la moitié des généralistes irlandais y étaient favorables (58,7%), et celle de Carlini (132), 72% dans l'État de Washington. En 2021 une méta-analyse de Weisman (133) sur 26 études dans 10 pays, donne des taux d'approbation de l'utilité thérapeutique du cannabis allant de 82% (Israël) à 49 % (Australie).

Il est peu vraisemblable que ce nombre élevé de médecins favorables se soient tous assurés de la qualité des études cliniques justifiant les indications. Cette forte adhésion démontre aussi l'importance du positionnement personnel, des "croyances" du médecin, par rapport aux

connaissances médicales pures. L'inverse existe d'ailleurs aussi, et on peut constater dans l'étude de Nutt (107) que la raison au peu d'intérêt des médecins anglais pour le cannabis thérapeutique est leur doute face à son efficacité réelle.

Mais le fait qu'un médecin soit favorable à l'usage médical du cannabis dans certaines indications n'entraîne pas obligatoirement qu'il va en prescrire lui-même. Contrairement à notre étude, l'étude faite en Moselle montre que si 89% des médecins interrogés sont favorables au cannabis médical, seulement 57% sont prêts à en prescrire.

#### Les motivations directes déclarées par les médecins :

Le souhait d'assurer la continuité de la prise en charge de leurs patients affirmé par 76,9 % de notre échantillon de médecins du Sud de la France est très nettement, leur principale motivation pour prescrire du cannabis médical. Cela s'inscrit dans un processus général où des thérapeutiques innovantes sont ainsi initiées en milieu hospitalier puis accessibles au suivi et au renouvellement par le médecin généraliste, dans sa mission de continuité des soins. C'est aussi cohérent avec la plus forte motivation des médecins adhérents aux CPTS.

C'est ensuite le souhait d'être à la pointe des innovations thérapeutiques, pour en faire bénéficier leurs patients qui est exprimé en seconde position (54,7%, 64 médecins).

Enfin la troisième motivation exprimée, est d'offrir un service supplémentaire dans sa zone d'exercice, pour permettre à des patients de confrères non prescripteurs d'avoir aussi accès au traitement (10,3%). C'est une approche de mutualisation qui correspond à l'esprit du fonctionnement en CPTS.

## 2. Freins à la prescription.

Ils peuvent être suffisamment importants pour aboutir à des situations paradoxales s'ils ne sont pas pris en compte. En Grande-Bretagne, le National Health Service a légalisé le cannabis médical depuis 2018. L'étude de Nutt (107) met en évidence que seulement une centaine de malades par an utilisent ce service, alors que 1,4 million de britanniques continuent à consommer du cannabis illicite à des fins thérapeutiques.

Le fait de ne pas avoir des patients dans les indications susceptibles d'être traitées est un frein déterminant, qui divise par 5 le souhait des médecins de devenir prescripteurs, avec une haute significativité. C'est compréhensible eu égard à l'effort de formation qui peut sembler inutile tant qu'il ne répond pas à une demande.

### Le manque de connaissances sur le cannabis

Il a été précisé sur la base d'une autoévaluation dans la question 9. Il faut noter le nombre important des médecins de notre étude- 53,7%- qui n'ont pas répondu connaître les effets d'au moins un des trois composés actifs principaux. Seulement 5 médecins déclarent connaître le CBN, ce qui correspond au nombre de médecins déclarant être formés en addictologie (question 6).

Les contre-indications sont également mal connues. 11,2% des médecins n'en connaissent aucune. La grossesse, n'est pas citée par 15% des médecins, 17% ne citent pas les antécédents de troubles psychotiques et 65% ne citent pas les troubles cardiaques, ni la conduite, bien évidemment interdite sous cannabis médical. Il y a donc un besoin évident de formation et de sensibilisation des médecins aux contre-indications du cannabis médical et par extension, aux autres usages du cannabis.

Ce manque de connaissances ressenti par les médecins comme un frein important à la prescription du cannabis médical, est une constante dans la quasi-totalité des études faites sur le sujet, dans tous les pays. La méta-analyse de Gardiner(134) sur 18 études internationales, relève que la connaissance auto perçue des cannabinoïdes, mais aussi de la législation et des procédures, y compris les spécificités de la prescription, de la culture et de la distribution, était très faible. Celle d'Hordowicz (135), sur 10 études, conclue aussi que les professionnels de santé, même favorables au cannabis médical, ne se sentent pas assez confiants pour le prescrire faute de formation et d'informations par des sources professionnelles.

Le fort taux de réponses positives, 62,1% (82/132), à notre proposition de communiquer notre travail aux médecins qui en feraient la demande (question 24) montre bien leur souhait de formation sur le sujet du cannabis médical. Demande clairement exprimée de façon développée par 9 médecins dans les mails reçus à l'adresse dédiée mentionnée dans le questionnaire de notre étude.

Les obligations réglementaires (question 20), avec un  $p=0,005$  à la limite de la significativité, font baisser de 3,6 fois le souhait de devenir prescripteur. Il s'agit essentiellement d'une formation initiale en ligne initialement prévue de deux heures trente, et lors des consultations, de devoir renseigner le registre national de suivi (RECANN) par les informations cliniques et anamnestiques recueillies auprès du patient. Il est vraisemblable que ce chiffre est majoré par l'absence de connaissance précise de ces obligations et qu'une meilleure information le ferait baisser. On note toutefois que l'ANSM semble être très à l'écoute des remontées du terrain, puisqu'à la suite de remarques faites par des médecins généralistes lors d'un congrès, se plaignant

d'une formation jugée chronophage lorsqu'on a qu'un seul patient à inclure, le protocole de formation a été adapté, permettant de ne suivre que le chapitre concernant le motif d'inclusion de notre patient afin d'obtenir l'accréditation.

Les risques potentiels : Le fait de redouter au moins un risque potentiel, fait baisser la probabilité d'intention de prescrire de 7,3 fois, mais avec un p non significatif ( $p=0,057$ ).

Parmi ces risques potentiels, la crainte d'un risque de dérive vers l'usage d'autres stupéfiants, ou de mésusages (dépendance, abus) rend, de façon très significative, pratiquement nulle la probabilité de devenir prescripteur (OR = 0.08 [0.01-0.59],  $p=0,014$ ). Toutes les méta-analyses confirment ce point de notre étude. Gardiner cite que « Les préoccupations prédominantes rencontrées par cet échantillon groupé étaient les potentiels abus récréatifs ». L'étude française de Moselle met aussi ce risque en tête, cité par 73% des médecins. Kondrad dans le Colorado, cite l'opinion selon laquelle « le cannabis médical serait utilisé principalement par des personnes en bonne santé, mais qui veulent une protection légale pour leur usage de cannabis ».

Il est plus surprenant de constater que le risque d'effets secondaires psychiques, même s'il arrive en second dans les préoccupations citées par notre échantillon, avec 52,2%, n'est pas statistiquement significatif sur la décision de prescrire. Il est toutefois souvent cité dans la littérature comme important. Kansagara (136) sur une étude de 2020 auprès des médecins de la Veterans Health Administration de 39 Etats américains, souligne que « 82 % des médecins étaient modérément à extrêmement préoccupés par les risques du cannabis pour la santé mentale ».

Il est à noter que le risque d'effets secondaires cardiaques est le moins cité (25%) et n'est pas un frein statistiquement significatif ( $p=0.5$ ) dans notre étude.

Les risques pour leur sécurité : est très significativement déterminant. Les médecins pensant que la décision de devenir prescripteur peut présenter un risque pour leur sécurité, de modéré à fort, seront 10,49 fois moins prescripteurs que les autres.

La peur pour leur sécurité est un frein prépondérant dans la décision de prescrire

L'influence de la légalisation du cannabis médical sur la dépénalisation du cannabis : pour une majorité de médecins (67,1%), il n'y a pas ou peu de lien entre la légalisation du cannabis médical et une éventuelle dépénalisation du cannabis récréatif. À l'inverse, 32,9% des médecins pensent que cela pourrait constituer un lien fort. Et chez ceux-ci, le fait de penser que l'approbation

du cannabis médical constituerait une voie vers la dépénalisation du cannabis non médical, fait baisser de 3,17 fois la décision de devenir prescripteur.

Les médecins qui redoutent que la légalisation du cannabis médical ouvre la voie à la dépénalisation du cannabis dit récréatif sont moins prêts à devenir prescripteurs de cannabis médical. C'est un frein réel.

### III- Forces et faiblesses de l'étude.

#### 1. Les forces

- Cette étude est à notre connaissance la seule qui a été faite sur le sujet depuis le lancement de l'expérimentation de l'ANSM en France.

- Un grand nombre de questionnaires, 1137, ont pu être envoyés par mail. Le taux de réponses reçues, 11,7%, (134 réponses) est convenable par rapport aux études utilisant cette méthodologie. Il est suffisant pour assurer une puissance correcte à l'analyse statistique. En ce qui concerne le critère principal de celle-ci, chaque groupe favorable (104 médecins) et défavorable (30 médecins) a un effectif assez important pour donner des résultats statistiquement significatifs dans les analyses univariées et multivariées.

- Notre étude a fait l'objet d'un article publié le 4 octobre dernier dans la revue australasienne « *Drug and Alcohol review* », revue à comité de lecture, avec un impact factor (IF) de 4.042 en 2021, très bon IF pour une revue spécialisée.

#### 2. Les faiblesses.

- Certaines questions de notre étude n'ont pu faire l'objet d'analyse statistique significative en raison d'un effectif trop réduit. Celui-ci peut induire un déficit de puissance statistique. Ceci a été dû à l'impossibilité d'obtenir des institutions professionnelles, Ordre, URPS, ARS, les moyens de diffusion auprès de l'ensemble des médecins cibles.

- A posteriori, on se rend compte que certaines questions auraient pu compléter utilement le questionnaire, et préciser le sens des réponses, par exemple :

-la crainte d'impact sur la réputation du médecin prescripteur vis à vis de ses patients comme de ses pairs, évoquée dans l'article de Manoharan (138).

- "Connaissez-vous le niveau de preuve des études sur le cannabis médical dans les indications retenues ?" afin de corrélérer cette connaissance avec l'intention de prescrire, ce frein

étant très souvent cité dans la littérature anglo-saxonne. En France, les réticences à l'expérimentation formulées par l'Académie de Médecine se réfèrent principalement à ce motif, qu'elle juge insuffisant.

### 3. Les biais.

- Biais de sélection : La représentativité de l'échantillon objet de l'étude fait l'objet de plusieurs biais. D'abord, un biais de sélection.

Géographique, car sans qu'il soit possible de l'affirmer, il est vraisemblable qu'une meilleure implantation et une meilleure connaissance des réseaux des Bouches-du-Rhône, en raison du lieu d'études universitaires et de stages a favorisé le recrutement dans ce département. Une diffusion des questionnaires de thèse organisée par les institutions de santé (CDOM, URPS, ARS, CPAM) auprès des médecins des départements permettrait d'améliorer la significativité des résultats des très nombreuses thèses quantitatives de médecine générale.

Démographique ensuite : notre échantillon comporte une majorité de femmes, avec un ratio hommes/femmes = 0.6. Sur le site de la Direction des statistiques (DRES) du Ministère de la Santé, la démographie médicale de la Région PACA (139) indique un ratio hommes/femmes de 1,06. La pyramide des âges montre également une différence : 61,2% des médecins de notre échantillon ont moins de 39 ans, contre 24,6% dans la région. Et 9% de notre échantillon ont plus de 60 ans, contre 36,9% dans la région. Il y a donc dans notre échantillon une surreprésentation des femmes et des jeunes généralistes. Ceci est dû au mode de recrutement auprès de groupes comportant davantage de jeunes, sensibilisés à l'importance de répondre aux questionnaires, ensuite de l'utilisation de questionnaires en ligne, que manient plus facilement les plus jeunes. Et plutôt orientés vers une population de médecins plus jeune, donc aussi plus féminisée comme l'est la médecine actuellement.

- Un biais de sélection particulier a influé sur un des facteurs très significatifs, l'appartenance à une CPTS. Les chiffres obtenus ont été calculés par rapport à l'effectif complet de l'étude, soit 134 médecins. Or 44 de ces médecins ont une activité de remplaçants et ne peuvent donc pas appartenir à une CPTS et devraient être retirés de l'effectif pour les calculs statistiques.

- Biais de déclaration, comme dans toute étude faite par questionnaire auquel les médecins peuvent choisir de répondre ou non. Ce sont les médecins les plus intéressés par le sujet, et en général dans le sens d'une adhésion à la question posée qui en général répondent. Ces biais favorisent une augmentation des chiffres favorables à la prescription de cannabis médical.

- Biais de classement sur certaines questions où les critères de réponse peuvent varier. Sur la question 9, “cochez si vous pensez bien connaître les effets...”, la notion de « bien connaître » est très subjective selon les médecins. A égalité de connaissance, certains très scrupuleux ne cocheront pas la case, estimant leur connaissance insuffisante. Il en va de même pour les questions à échelle d'évaluation.

Un autre biais de classement provient de la dichotomisation des variables cotées sur une échelle, dans les questions 3, 15, 21, 22, 23, selon les limites choisies.

#### **IV- Perspectives**

Le cannabis médical ne peut être considéré comme un produit pharmaceutique banal.

Dans une étude qualitative en Israël, Zolotov (140) a souligné l'ambivalence de l'attitude des médecins face au cannabis, considéré comme un “non-médicament” en raison de son interdiction, mais aussi comme un médicament en raison de son potentiel thérapeutique.

Notre étude a permis d'éclairer cette ambivalence, en mettant en exergue les freins et les motivations des médecins, mais aussi d'ouvrir des perspectives au-delà de l'expérimentation.

La première d'entre-elles serait d'améliorer l'information concernant l'expérimentation qui peine à recruter médecins et patients, ainsi que la formation concernant le cannabis médical.

Notre étude a aussi mis en évidence l'important usage thérapeutique en auto-prescription du cannabis illicite par les malades, en particulier comme antalgique, anti-dépresseur et anxiolytique. Il apparaît en conséquence indiqué de recueillir ou lancer dès à présent les études nécessaires en vue de l'utilisation du cannabis médical dans toutes les indications où il est susceptible d'apporter un bénéfice démontré. Ceci permettrait de juguler les comportements d'auto-prescriptions qui ne sont pas dénués de risques importants pour la santé.

On peut aussi se poser la question d'une amélioration de l'attractivité par la mise en place d'une cotation NGAP spécifique valorisant la rémunération des médecins généralistes concernant les renouvellements en ville, de produits à prescription initiale hospitalière (PIH). La rémunération du temps nécessaire pour bien mener ces consultations dites de suivi, peut motiver les praticiens. En effet, les indications du cannabis médical concernent des situations de pathologies lourdes et/ou complexes qui nécessitent un abord psychologique spécifique qui dépasse le temps normalement consacré à l'expression de l'empathie. Ce sont aussi fréquemment des consultations avec accompagnant, plus chronophages.

La rémunération compenserait le temps nécessaire au respect des procédures obligatoires qui entourent la prescription sécurisée.

La généralisation de notre étude au niveau national, avec une large diffusion du questionnaire, aurait un grand intérêt pour faire connaître l'expérimentation de l'ANSM et définir les meilleures conditions de l'éventuelle légalisation du cannabis médical qui pourrait en résulter.

Il paraît indispensable d'envisager à l'échelle internationale une harmonisation des modalités de culture, prescription et délivrance du cannabis médical qui pourrait alors permettre des études à grande échelle des potentiels thérapeutiques de cette plante millénaire, et de ses limites.

La revue de la littérature nous apprend que finalement les motivations et les réticences que les réponses de nos médecins de PACA mettent en exergue, sont l'expression de problématiques identiques à celles que l'on peut retrouver exprimées par les médecins d'autres pays.

La création de groupes d'échanges de pratique entre pairs (GEP) à l'échelle internationale sur le sujet permettrait de dissiper, par une meilleure connaissance, certaines croyances construites autour du produit, qui influent sur l'attitude des médecins comme il ressort de notre étude.

Ce sujet des comportements de prescription des médecins faisant l'objet d'une étude qualitative de R. Manoharan, (138) dans la revue Australasienne "Drug and Alcohol Review", il a paru intéressant d'en rapprocher les données quantitatives de notre étude dans un article, qui a été accepté par le comité de lecture de la revue et publié en octobre 2022. (137).

## D - ARTICLE.

« *Exploring the medical cannabis prescribing behaviours of French general practitioners* » (137)

C'est sous ce titre que notre article a été publié dans la revue Drug and Alcohol review le 4 octobre 2022. (Annexe 4)

C'est une revue australasienne, publié par John Wiley & sons, Australia.

C'est le journal officiel de l'APSAD, The Australasian Professional Society on Alcohol and other Drugs, avec un impact factor de 4.042 en 2021, très bon pour une revue spécialisée.

Il confronte les résultats de notre travail, à l'article de Rachel Manoharan qui traite de la perception qu'ont les médecins de Nouvelle-Zélande de la prescription de cannabis médical, paru dans la même revue le 23 mai 2022.

Voyons tout d'abord l'article de Manoharan auquel nous répondons.

### **I- L'article de Rachel MANOHARAN.**

Il a pour titre

“*Exploring the medical cannabis prescribing behaviours\_of New Zealand physicians*”. (138)

Il est signé de trois auteurs néo-zélandais: Rachel MANOHARAN (School of Biological Sciences, University of Auckland) , Joya KEMPER (Department of Management, UC Business School, Christchurch) et Jenny YOUNG ( Plant and Food Research Ltd, Auckland ).

Il est publié dans « Drug and Alcohol Review » 2022;41:1355-66

## Traduction de l'abstract. Article de Manoharan

### "Introduction.

*De nombreux pays modifient leurs réglementations en matière de prescription de cannabis médical. En tant que médecins de premier recours, les médecins ont un impact significatif sur l'accès des patients aux traitements au cannabis. Il est important d'explorer la façon dont les médecins perçoivent la prescription de cannabis en termes de croyances existantes, de connaissances, de préoccupations possibles et de perceptions personnelles.*

### Méthodes.

*Des entretiens téléphoniques individuels semi-structurés ont été menés avec 14 médecins néo-zélandais de diverses spécialités. Les entretiens ont été analysés thématiquement en utilisant une approche phénoménologique.*

### Résultats.

*La relation médecin-patient est d'une extrême importance dans la prise de décisions en matière de prescription, motivée en grande partie par la confiance dans le patient. Les obstacles à la prescription comprennent les inquiétudes concernant les effets secondaires possibles, la qualité et la normalisation des médicaments, l'incertitude quant aux indications et les préoccupations d'équité dues au coût élevé pour les patients socio-économiques défavorisés. Certains médecins s'inquiètent de leur responsabilité et des risques pour leur réputation si des problèmes survenaient pour les patients.*

### Discussion et conclusion.

*La façon dont les médecins considèrent la prescription de cannabis médical est basée sur leurs croyances personnelles et leurs connaissances acquises au cours de leur carrière médicale. Il est important que celles-ci soient prises en compte dans la conception des futures lignes directrices pour aider à atténuer les incertitudes et à réduire les obstacles à une prescription éclairée. Alors que nos recherches et des recherches antérieures révèlent que les médecins suivent généralement les lignes directrices cliniques basées sur des logiques institutionnelles (c'est-à-dire l'approche standardisée de la médecine EBM), nous trouvons que les médecins laissent souvent leurs constructions personnelles déterminer leurs perceptions et leur comportement de prescription dans une mesure considérable lorsqu'ils pratiquent la médecine. Nos résultats ont des implications pour la formation médicale continue, le marketing et la réglementation du cannabis médical, en particulier sur la formulation de l'adhésion aux lignes directrices.*

*[Manoharan R, Kemper J, Young J. Exploring the medical cannabis prescribing behaviours of New Zealand physicians. Drug Alcohol Rev 2022] Mots clés : cannabis médicinal, interprétations personnelles, comportement de prescription."*

## II- Notre article

Notre article (137) a été publié en anglais sous le titre

« Exploring the medical cannabis prescribing behaviours of French general practitioners », sous la forme d'une lettre réponse. (Annexe 4)

Sa traduction française intégrale est :

*"Nous avons lu avec grand intérêt l'étude qualitative de Manoharan et al. sur les comportements de prescription de cannabis médical des médecins en Nouvelle-Zélande (1). Alors que les produits contenant du  $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol (THC) peuvent être prescrits en Nouvelle-Zélande depuis la mi-2020, l'étude fait état de plusieurs obstacles à la prescription de cannabis médical, notamment des inquiétudes sur le manque de preuves cliniques des effets secondaires indésirables, la faible confiance des patients, la complexité du processus de prescription et le risque pour la réputation des médecins.*

*La consommation de cannabis sous toutes ses formes, y compris à des fins médicales, est illicite en France. Les utilisateurs peuvent être condamnés à une peine allant jusqu'à un an de prison et à une amende de 3750€ (2). La seule exception à l'usage médical légal du cannabis est l'expérience nationale en cours, d'une durée de deux ans (mars 2021 - mars 2023), qui vise à évaluer la faisabilité d'autoriser la prescription de cannabis médical (3). En mars 2022, 1500 patients avaient déjà été inscrits (3000 participants attendus d'ici 2023) (4). La prescription de cannabis médical est limitée aux pathologies suivantes : douleurs neuropathiques résistantes, certaines formes d'épilepsie résistante, certains symptômes rebelles en oncologie, traitement palliatif et spasticité douloureuse résistante (3). Les inclusions, les premières visites médicales et les premières prescriptions de produits à base de cannabis dans l'expérience sont effectuées dans des centres de référence prédéterminés et les patients retournent ensuite dans ces centres pour des visites de suivi obligatoires. Toutefois, entre ces visites, ils peuvent être suivis par un médecin d'un hôpital ou d'un cabinet privé (comme un médecin généraliste) qui a suivi la formation obligatoire pour la prescription de produits à base de cannabis.*

*En France, les médecins généralistes (ou "médecins de famille") constituent le premier point d'entrée dans le système de santé et orientent les patients vers des médecins spécialisés si nécessaire. Les gens choisissent généralement un médecin généraliste comme médecin traitant pour fournir les soins de premier recours et coordonner leur suivi médical. Si l'accès au cannabis médical est légalisé à la suite de l'expérimentation, les médecins généralistes joueront un rôle*

*central dans sa prescription et/ou le suivi médical des patients recevant du cannabis médical. Dans ce contexte, nous avons cherché à identifier les obstacles rapportés par les médecins généralistes en France concernant la prescription de cannabis médical et à les comparer à ceux rapportés par les médecins en Nouvelle-Zélande.*

*Une enquête en ligne ciblant les médecins généralistes du sud de la France (Région SUD) a été menée entre le 14 juin et le 18 juillet 2022. Les participants ont été atteints par des réseaux personnels, les communautés professionnelles territoriales de santé, les médias sociaux et le syndicat des jeunes médecins généralistes. Les participants étaient informés que, dans le cadre d'une thèse de médecine, l'enquête avait pour but d'explorer les motivations, les barrières et suggestions concernant la prescription de cannabis médical telle que mise en œuvre dans le cadre de l'expérimentation de l'ANSM. Un consentement éclairé écrit a été obtenu de chaque participant avant d'accéder au questionnaire. Le résultat principal de nos analyses était la réponse " Oui " à la question " Êtes-vous prêt à devenir prescripteur de cannabis médical, dans le cadre de l'expérimentation si les médecins généralistes sont autorisés à le prescrire après l'expérimentation ? ". Nous avons utilisé des modèles de régression logistique pour identifier les facteurs associés au résultat. Les variables explicatives incluses dans un premier modèle (modèle 1) étaient le sexe, l'âge, les conditions de travail, les connaissances et les expériences sur le cannabis médical. Dans le second modèle (modèle 2), les croyances et les obstacles a priori à la prescription de cannabis médical ont été ajoutés comme variables explicatives. Les variables dont la valeur p était  $<0,20$  dans les analyses univariées ont été considérées comme éligibles pour les modèles multivariés. Une sélection rétrograde par étapes a été utilisée pour déterminer les variables du modèle multivariés final avec un seuil p de valeur fixé à 0,05 (test de Wald). Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Stata version 17.0 pour Windows (StataCorp LP, College Station, TX, USA).*

*Notre échantillon d'étude était composé de 134 médecins généralistes (39,6% d'hommes), dont 77,6% étaient prêts à prescrire du cannabis médical. Les caractéristiques de l'échantillon d'étude et les résultats des modèles de régression sont présentés dans le tableau 1. Les facteurs associés à la volonté de prescrire du cannabis médical dans le modèle 1 étaient le fait de travailler loin d'un centre de référence, de faire partie d'une communauté professionnelle territoriale de santé et d'avoir une bonne connaissance (auto-évaluée) des effets du THC et du CBD (adjusted odds ratio 4.30 [95% confidence interval] [1.17–15.75],  $p = 0.028$ ). Dans le modèle 2, le fait de suivre des patients présentant au moins une des conditions requises pour la prescription de cannabis médical dans l'expérience (douleurs neuropathiques résistantes, etc.) était associé à la*

*volonté de prescrire du cannabis médical. En revanche, le fait de croire que la prescription de cannabis médical aurait un impact sur la sécurité des médecins généralistes (0.10 [0.03– 0.30],  $p < 0.001$ ) et que l'approbation du cannabis médical conduirait à la légalisation du cannabis non médical [0.11–0.90],  $p = 0.030$ ) constituaient des obstacles à la prescription (Annexe 4, Tableau 1).*

*Les résultats de notre enquête font écho aux résultats de l'étude de Manoharan et coll. " la façon dont les médecins considèrent la prescription de cannabis médical est basée sur leurs croyances personnelles " (1). D'après nos résultats, ces croyances semblent être des prédicteurs plus forts de la volonté des médecins généralistes de prescrire du cannabis médical que les connaissances sur les cannabinoïdes. Bien que nous n'ayons pas exploré l'effet de la prescription de cannabis médical sur le risque pour la réputation des médecins généralistes, nous avons constaté que les craintes liées à la sécurité des médecins généralistes avaient le plus fort impact négatif (odds ratio) sur la probabilité de prescrire du cannabis médical. Nous espérons que les résultats de l'expérience nationale rassureront les médecins généralistes sur ce point, ainsi que sur les effets indésirables et la sécurité des produits à base de cannabis médical. Le rôle des craintes liées à la dépénalisation du cannabis non médical suscite un grand intérêt en France. Bien que partiellement justifiées (5), ces craintes peuvent être renforcées par des préjugés et/ou des idées fausses sur les impacts de la légalisation du cannabis sur la santé publique (5-8). Comme il a été démontré précédemment que la stigmatisation envers les consommateurs de cannabis médical pouvait avoir un impact sur la volonté de le recommander [9], cette question des préjugés devrait être davantage explorée en France.*

*Par rapport aux données nationales (âge moyen du médecin généraliste de 51 ans, 50 % de femmes [10]), notre échantillon d'étude semble plus jeune et avec une surreprésentation féminine. De plus, l'enquête est circonscrite à une région unique. Par conséquent, nos résultats ne peuvent être généralisés sans discussion aux généralistes français. Une autre limite est la taille de notre échantillon qui limite la puissance statistique de nos analyses.*

*Pour conclure, nous sommes d'accord avec la recommandation de Manoharan et al. de fournir des directives claires et concises aux médecins afin de réduire les obstacles à la prescription. En outre, la fourniture de données fiables sur les conséquences de la légalisation du cannabis et sur les expériences de sa légalisation dans d'autres contextes, ainsi que ainsi que la mise en œuvre d'initiatives visant à cibler la stigmatisation liée à la toxicomanie peut contribuer à réduire les idées fausses et permettre aux patients d'avoir accès aux produits à base de cannabis prescrits en France."*

**Bibliographie de l'article** : citée dans l'annexe 4.

## E - CONCLUSION

Notre étude auprès des médecins généralistes de la région PACA vient renseigner la situation actuelle de l'expérimentation lancée en 2021 par l'ANSM visant à éprouver les conditions de fonctionnement et de sécurité de mise à disposition du cannabis médical afin d'en préparer sa future légalisation. Elle repose principalement sur l'implication des médecins généralistes auprès de leurs patients dans les 5 indications initialement retenues, susceptibles d'évoluer :

- Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles
- Certaines formes d'épilepsie sévères et pharmacorésistantes
- Certains symptômes rebelles en oncologie (liés au cancer ou aux traitements)
- Situations palliatives
- Spasticité douloureuse de la SEP ou d'autres pathologies du système nerveux central

À la question de notre objectif principal : " Êtes-vous prêt à devenir prescripteur de cannabis médical, que ce soit dans le cadre de l'expérimentation ou si ultérieurement les médecins généralistes étaient autorisés à le prescrire ?", les médecins de notre panel répondent à 77,6% être prêts à prescrire. Il s'agit donc à priori d'un produit attendu par les généralistes, dont 67,9% ont des patients qui seraient consommateurs réguliers de cannabis pour ses vertus thérapeutiques dans des indications dont certaines (30,8%) sont celles retenues par l'expérimentation. De surcroît, 78,4% des médecins ont des patients présentant au moins une pathologie qui permettrait leur inclusion. Néanmoins aucun de leurs patients n'est inclus alors même que certains médecins ont été sollicités. Il y a donc un potentiel important d'inclusions de patients qui n'est pas exploité.

Nos résultats montrent tout d'abord que même si cela n'influe pas sur leur intention de prescrire, très peu de médecins de notre échantillon ont eu connaissance de l'expérimentation en cours. Notre étude a surtout mis en exergue et clarifié les différents facteurs susceptibles de motiver ou de freiner l'intention de prescrire de nos généralistes. Leur motivation première est d'assurer la continuité des soins avec une préoccupation marquée d'être à la pointe des offres thérapeutiques et d'offrir un service supplémentaire sur leur zone d'exercice, pour les patients de confrères non prescripteurs. Ces motivations sont renforcées quand ils sont éloignés d'un centre de référence mais aussi et surtout lorsqu'ils exercent dans le cadre d'une CPTS. En revanche, alors même que la proportion de prescripteurs est particulièrement élevée dans notre étude, le premier frein rationnel qu'on y retrouve est celui d'un manque de connaissance du produit, de ses contre-indications ainsi que la crainte des effets secondaires chez leurs patients.

Les autres freins, dans un registre différent des précédents, sont liés à la nature ambivalente du cannabis, "drogue-médicament", qui met en jeu une dimension psychosociale.

La façon dont les médecins considèrent la prescription de cannabis médical est basée sur leurs croyances personnelles et les représentations qu'ils se font du produit.

Ce point est mis en exergue dans notre article publié dans la revue "Drug and Alcohol".(137)

D'après nos résultats, ces croyances semblent être des prédicteurs plus forts de la volonté des médecins généralistes de prescrire du cannabis médical, que leurs connaissances sur les cannabinoïdes. Ce sont les craintes pour leur propre sécurité qui ont le plus fort impact sur la probabilité de prescrire du cannabis médical, les craintes de dérives vers d'autres substances psychoactives et de mésusage, et enfin la crainte que la légalisation du cannabis médical favorise l'évolution législative vers la dépénalisation du cannabis récréatif. Bien que partiellement justifiées, ces craintes peuvent être renforcées par des préjugés et/ou des idées fausses sur les impacts de la légalisation du cannabis sur la santé publique.

En conséquence, on note que les médecins sont prêts à s'impliquer, mais qu'au-delà de la nécessité de mieux les informer de l'existence et des conditions de l'expérimentation, il convient pour les rassurer de leur délivrer des directives claires et concises issues de l'EBM afin de réduire les obstacles à la prescription. En outre, la fourniture de données fiables sur les conséquences de la légalisation du cannabis médical et sur les expériences de sa légalisation dans d'autres contextes serait de nature à permettre une décision éclairée.

On peut donc penser que la création de groupes d'échanges de pratiques entre pairs serait de nature à les aider à se déterminer, y compris au niveau international. Mais la condition préalable serait une harmonisation de la sécurité des conditions de culture, production, prescription, distribution du cannabis médical à l'échelle internationale.

Pr. A.-L. PELISSIER-ALICOT

Le 28 novembre 2022.



---

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Zohary D, Hopf (deceased) M, Weiss E. Domestication of Plants in the Old World: The origin and spread of domesticated plants in Southwest Asia, Europe, and the Mediterranean Basin. Oxford University Press; 2012. 269 p.
2. Denis Richard et Jean-Louis Senon. Le cannabis revue bibliographique générale Toxi base. Rev Toxibase. 1995;
3. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. Dialogues Clin Neurosci. sept 2020;22(3):223-8.
4. 2,500-Year-Old Cannabis Plants Found in Northwestern China - Archaeology Magazine [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.archaeology.org/news/4963-161024-china-burial-cannabis>
5. Pain S. A potted history. Nature. sept 2015;525(7570):S10-1.
6. Universalis E. Découverte du papyrus Ebers. [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/decouverte-du-papyrus-ebers/>
7. Mikuriya TH. Marijuana in medicine: past, present and future. Calif Med. janv 1969;110(1):34-40.
8. Touw M. The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. J Psychoactive Drugs. mars 1981;13(1):23-34.
9. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz 1999. juin 2006;28(2):153-7.
10. Cannabis : De la clinique à la loi. De Buochberg. [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: [https://bdoc.ofdt.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=17389](https://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=17389)
11. Russo E. Historia del cannabis como medicamento. :16.
12. Ingold FR, Sueur C, Kaplan CD. Contribution à une exploration des propriétés thérapeutiques du cannabis. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 1 juin 2015;173(5):453-9.
13. Cannabis Britannica: The Rise and Demise of a Victorian England Wonder-Drug – Brewminate: A Bold Blend of News and Ideas [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://brewminate.com/cannabis-britannica-the-rise-and-demise-of-a-victorian-england-wonder-drug/>
14. Kuntz M. La muse au corps à corps. Le Portique [Internet]. 1 sept 2002 [cité 23 juill 2022];(10). Disponible sur: <http://journals.openedition.org/leportique/144>
15. Authier N. Le Petit Livre du cannabis médical. edi8; 2022. 114 p.
16. McPartland JM. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. Cannabis Cannabinoid Res. 1 oct 2018;3(1):203-12.
17. naturelle M national d'Histoire. Cannabis sativa subsp. indica (Lam.) E.Small & Cronquist, 1976 [Internet]. Inventaire National du Patrimoine Naturel. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: [https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\\_nom/132533](https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/132533)
18. McPartland JM, Small E. A classification of endangered high-THC cannabis (Cannabis sativa subsp. indica) domesticates and their wild relatives. PhytoKeys. 2020;144:81-112.
19. Castel P. Cannabis, ovaire et reproduction : effet de la modulation anténatale du système endocannabinoïde sur la réserve ovarienne. Thèse doctorat. [Internet] [These de doctorat]. Aix-Marseille; 2020 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2020AIXM0329>
20. Ren G, Zhang X, Li Y, Ridout K, Serrano-Serrano ML, Yang Y, et al. Large-scale whole-genome resequencing unravels the domestication history of Cannabis sativa. Sci Adv. 16 juill 2021;7(29):eabg2286.
21. Clarke RC, Merlin MD. Cannabis: evolution and ethnobotany. Berkeley: University of

California Press; 2013. 434 p.

22. Science des cannabinoïdes 101: le THC [Internet]. Sensi Seeds. 2019 [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://sensiseeds.com/fr/blog/science-des-cannabinoïdes-101-quest-ce-que-le-thc-tetrahydrocannabinol/>
23. Pertwee RG. Handbook of Cannabis. Oxford University Press; 2014. 781 p.
24. Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products. :60.
25. Huestis MA. Pharmacokinetics and Metabolism of the Plant Cannabinoids,  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Cannabinol. In: Pertwee RG, éditeur. Cannabis [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005 [cité 9 nov 2022]. p. 657-90. (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2\\_23](https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2_23)
26. The Pot Book [Internet]. Disponible sur: [https://books.google.com/books/about/The\\_Pot\\_Book.html?hl=fr&id=tV0oDwAAQBAJ](https://books.google.com/books/about/The_Pot_Book.html?hl=fr&id=tV0oDwAAQBAJ)
27. Busse JW, Vankrunkelsven P, Zeng L, Heen AF, Merglen A, Campbell F, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. BMJ [Internet]. 2021;374. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34497062/>
28. Julie Desroche, Pierre Beaulieu. Système cannabinoïde et douleur : quelle place en thérapeutique ? [Internet]. Revue Medicale Suisse. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-162/systeme-cannabinoïde-et-douleur-quelle-place-en-therapeutique>
29. Levinsohn EA, Hill KP. Clinical uses of cannabis and cannabinoids in the United States. J Neurol Sci. 15 avr 2020;411:116717.
30. Leleu-Chavain N, Biot C, Chavatte P, Millet R. Du cannabis aux agonistes sélectifs du récepteur CB2 - Des molécules aux nombreuses vertus thérapeutiques. médecine/sciences. 2013;29(5):523-8.
31. Khan H, Ghori FK, Ghani U, Javed A, Zahid S. Cannabinoid and endocannabinoid system: a promising therapeutic intervention for multiple sclerosis. Mol Biol Rep [Internet]. 2022; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35182322/>
32. Hansen JS, Hansen RM, Petersen T, Gustavsen S, Oturai AB, Sellebjerg F, et al. The Effect of Cannabis-Based Medicine on Neuropathic Pain and Spasticity in Patients with Multiple Sclerosis and Spinal Cord Injury: Study Protocol of a National Multicenter Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. Brain Sci. 14 sept 2021;11(9):1212.
33. Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp F, Gattlen B, Hagen U, et al. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Mult Scler J. 2004;10(4):417-24.
34. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, M DN, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA [Internet]. 2015;313(24). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26103030/>
35. Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. Pharmacology [Internet]. 2022;107(3-4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35093949/>
36. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015;2015(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6931414/>
37. Leuenberger Philippe, Brossard Christophe. Effets du cannabis sur le système respiratoire [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 27 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2004/revue-medicale-suisse-2502/effets-du-cannabis-sur-le-systeme-respiratoire>
38. Canada S. Pour les professionnels de la santé : Le cannabis et les cannabinoïdes [Internet]. 2018 [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/renseignements-medecins/renseignements->

- destines-professionnels-sante-cannabis-cannabinoides.html
39. Le système endocannabinoïde dans l'obésité [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-379/le-systeme-endocannabinoide-dans-l-obesite>
  40. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules*. 2020;10(11):1575.
  41. Datta S, Ramamurthy PC, Anand U, Singh S, Singh A, Dhanjal DS, et al. Wonder or evil?: Multifaceted health hazards and health benefits of Cannabis sativa and its phytochemicals. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2021;28(12). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34867033/>
  42. Pratt M, Stevens A, Thuku M, Butler C, Skidmore B, Wieland LS, et al. Benefits and harms of medical cannabis: a scoping review of systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2019;8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6905063/>
  43. Mécanismes d'action du cannabidiol [Internet]. Disponible sur: [https://www.edimark.fr/aan/2019/ej/mecanismes-action-cannabidiol?signup\\_express=1](https://www.edimark.fr/aan/2019/ej/mecanismes-action-cannabidiol?signup_express=1)
  44. Suraev AS, Todd L, Bowen MT, Allsop DJ, McGregor IS, Ireland C, et al. An Australian nationwide survey on medicinal cannabis use for epilepsy: History of antiepileptic drug treatment predicts medicinal cannabis use. *Epilepsy Amp Behav*. 2017;70:334-40.
  45. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. août 2011;163(7):1344-64.
  46. Goullé JP, Guerbet M. Cannabinoïdes de synthèse et nouvelles drogues. Quoi de neuf? *Rev Francoph Lab*. 1 févr 2016;2016(479):33-42.
  47. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. août 1990;346(6284):561-4.
  48. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. sept 1993;365(6441):61-5.
  49. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*. 1 nov 1988;34(5):605-13.
  50. Di Marzo V, De Petrocellis L, Fezza F, Ligresti A, Bisogno T. Anandamide receptors. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids PLEFA*. 2002;66(2-3):377-91.
  51. Rodriguez de Fonseca F, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol*. 2005;40(1):2-14.
  52. Pertwee RG. The diverse CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptor pharmacology of three plant cannabinoids:  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008;153(2):199-215.
  53. Pélissier-Alicot AL, Manzoni OJ. Le THC : une vieille molécule, de nouvelles perspectives. *Toxicol Anal Clin*. 1 mai 2019;31(2, Supplement):S46-7.
  54. Gómez-García DM, García-Perdomo HA. Cannabis medicinal: puntos críticos para su uso clínico. *Biomédica*. 2 sept 2022;42(3):450-9.
  55. Récepteurs cannabinoïdes et cannabis médicinal [Internet]. *Kalapa Clinic*. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.kalapa-clinic.com/fr/recepteurs-cannabinoides/>
  56. Buch C. Rôle du système endocannabinoïde périphérique dans l'apparition des désordres métaboliques liés à l'obésité [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://nuxeo.u-bourgogne.fr/nuxeo/site/esupversions/73422706-8985-4bb9-bda3-a4e601ef4dd2>
  57. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences*. janv 2004;20(1):45-53.
  58. Di Marzo V, Piscitelli F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*. oct 2015;12(4):692-8.
  59. Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in Humans—The Quest for Therapeutic Targets.

Pharmaceuticals. mai 2012;5(5):529-52.

60. Yang KHS, Isaev D, Morales M, Petroianu G, Galadari S, Oz M. The effect of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol on 5-HT<sub>3</sub> receptors depends on the current density. *Neuroscience*. 24 nov 2010;171(1):40-9.
61. Micallef J, Batisse A, Revol B. Pharmacologie du cannabidiol : points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme. *Thérapies*. 1 sept 2022;77(5):585-90.
62. Sugiura T, Kondo S, Kishimoto S, Miyashita T, Nakane S, Kodaka T, et al. Evidence That 2-Arachidonoylglycerol but Not N-Palmitoylethanolamine or Anandamide Is the Physiological Ligand for the Cannabinoid CB<sub>2</sub> Receptor: Comparison of the agonistic activities of various cannabinoid receptor ligands in HL-60 cells\*. *J Biol Chem*. 7 janv 2000;275(1):605-12.
63. Effets comportementaux et antinociceptifs des cannabinoïdes.pdf [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=17>
64. Aviram - 2017 - Efficacy of Cannabis-Based Medicines for PainManag.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NDYwNA%3D%3D&journal=107>
65. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain*. 1 juill 2021;162(Suppl 1):S45-66.
66. Évènement - Comité Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis - ANSM [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-suivi-de-l'experimentation-francaise-de-lusage-medical-du-cannabis-15>
67. Morano A, Fanella M, Albin M, Cifelli P, Palma E, Giallonardo AT, et al. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 7 févr 2020;16:381-96.
68. Elmes MW, Kaczocha M, Berger WT, Leung K, Ralph BP, Wang L, et al. Fatty Acid-binding Proteins (FABPs) Are Intracellular Carriers for  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD)\*. *J Biol Chem*. 3 avr 2015;290(14):8711-21.
69. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. août 2018;59(8):1540-8.
70. EMA. Epidyolex [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
71. Sharkey KA, Darmani NA, Parker LA. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *Eur J Pharmacol*. 5 janv 2014;722:10.1016/j.ejphar.2013.09.068.
72. Chow R, Valdez C, Chow N, Zhang D, Im J, Sodhi E, et al. Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting-a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. mai 2020;28(5):2095-103.
73. Matias I, Bisogno T, Di Marzo V. Endogenous cannabinoids in the brain and peripheral tissues: regulation of their levels and control of food intake. *Int J Obes* 2005. avr 2006;30 Suppl 1:S7-12.
74. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage*. 1 févr 1995;10(2):89-97.
75. Doppen M, Kung S, Maijers I, John M, Dunphy H, Townsley H, et al. Cannabis in Palliative Care: A Systematic Review of Current Evidence. *J Pain Symptom Manage*. 1 nov 2022;64(5):e260-84.
76. Cannabinoids for the treatment of spasticity - Nielsen - 2019 - Developmental Medicine & Child Neurology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.14165>

77. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 mai 2022;5:CD013444.
78. Gilgenkrantz H. Effets paradoxaux du cannabis sur la mémoire - Une question d'âge ! *médecine/sciences.* 1 janv 2018;34(1):15-6.
79. Stampanoni Bassi M, Sancesario A, Morace R, Centonze D, Iezzi E. Cannabinoids in Parkinson's Disease. *Cannabis Cannabinoid Res.* 1 févr 2017;2(1):21-9.
80. Järvinen T, Pate DW, Laine K. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacol Ther.* 1 août 2002;95(2):203-20.
81. Galve-Roperh I, Sánchez C, Cortés ML, Gómez del Pulgar T, Izquierdo M, Guzmán M. Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med.* mars 2000;6(3):313-9.
82. Avis d'efficience Epidyolex. Haute Autorité de santé. :154.
83. Convention unique sur les stupéfiants [Internet]. Nations Unies : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/fr/treaties/single-convention.html](http://www.unodc.org/unodc/fr/treaties/single-convention.html)
84. Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes, 1988 [Internet]. Nations Unies : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/fr/treaties/illicit-trafficking.html](http://www.unodc.org/unodc/fr/treaties/illicit-trafficking.html)
85. World Health Organization Cannabis recommendations [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/ecdd-41-cannabis-recommendations>
86. Barmann J. A Brief History Medical Marijuana In California [Internet]. SPARC. 2020 [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://sparc.co/a-brief-history-medical-marijuana-in-california/>
87. Légalisation du cannabis aux USA (maj 2020) - OFDT [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/bilans/legalisation-du-cannabis-aux-usa-maj-2020/>
88. State Medical Cannabis Laws [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ncsl.org/research/health/state-medical-marijuana-laws.aspx>
89. Nadler J. Loi MORE - 116th Congress (2019-2020): MORE Act of 2020 [Internet]. 2020 [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.congress.gov/>
90. Abernethy A. Hemp Production and the 2018 Farm Bill - 07/25/2019 [Internet]. FDA. 2019 [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/congressional-testimony/hemp-production-and-2018-farm-bill-07252019>
91. Légalisation du cannabis au Canada | l'Encyclopédie Canadienne [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/marijuana-legalization-in-canada>
92. Canada S. Comprendre le Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales [Internet]. 2016 [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/publications/medicaments-et-produits-sante/comprendre-nouveau-reglement-sur-acces-au-cannabis-fins-medicales.html>
93. Colson R. Cannabis thérapeutique : les leçons canadiennes. *Rev Droit Sanit Soc.* oct 2018;(05):847.
94. Canada S. Magasins de cannabis autorisés dans les provinces et territoires [Internet]. 2018 [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/lois-reglementation/provinces-territoires.html>
95. Canada S. Consommation de cannabis à des fins médicales [Internet]. 2020 [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/sujets/cannabis-fins-medicales.html>
96. International Association for Cannabis as Medicine [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=45&lng=en>

97. Isralowitz R, Reznik A, Zolotov Y, Grinstein-Cohen O, Wacht O, Pruginin I, et al. Toward medical cannabis education in Israel. *Complement Ther Med*. 1 mai 2021;58:102709.
98. Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes.pdf [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584\\_TD0618186FRN.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186FRN.pdf)
99. Aux Pays-Bas, l'Etat va produire son propre cannabis [Internet]. *Les Echos*. 2019 [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/monde/europe/aux-pays-bas-letat-va-produire-son-propre-cannabis-1128126>
100. Decreto Ministeriale.-18-aprile-2007.pdf [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://antidroga.interno.gov.it/wp-content/uploads/2019/04/D.M.-18-aprile-2007.pdf>
101. Salute M della. Uso medico della cannabis [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.salute.gov.it/portale/medicinaliStupefacenti/dettaglioContenutiMedicinaliStupefacenti.jsp?lingua=italiano&id=4587&area=sostanzeStupefacenti&menu=organismo>
102. Zaami S, Di Luca A, Di Luca NM, Montanari Vergallo G. Medical use of cannabis: Italian and European legislation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. févr 2018;22(4):1161-7.
103. BfArM - Cannabis als Medizin [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis-als-Medizin/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis-als-Medizin/_node.html)
104. 3 Jahre Cannabis als Medizin – Zwischenergebnisse der Cannabisbegleiterhebung [Internet]. *springermedizin.de*. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.springermedizin.de/3-jahre-cannabis-als-medizin-zwischenergebnisse-der-cannabisbegl/18848532>
105. NHS England » Cannabis-based products for medicinal use [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.england.nhs.uk/medicines-2/support-for-prescribers/cannabis-based-products-for-medicinal-use/>
106. Schlag AK, Baldwin DS, Barnes M, Bazire S, Coathup R, Curran HV, et al. Medical cannabis in the UK: From principle to practice. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. sept 2020;34(9):931-7.
107. Nutt D, Bazire S, Phillips LD, Schlag AK. So near yet so far: why won't the UK prescribe medical cannabis? *BMJ Open*. août 2020;10(9):e038687.
108. Loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie, et à la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses [Internet]. 70-1320 déc 31, 1970. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000321402>
109. Code de la santé publique - Article R5132-86 [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.codes-et-lois.fr/code-de-la-sante-publique/article-r5132-86>
110. Ministère de la solidarité de la santé et de la protection sociale, FUNEL MT, Ministère de la solidarité, de la santé et de la protection sociale. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants [Internet]. 1990. Disponible sur: [https://bdoc.ofdt.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=241](https://bdoc.ofdt.fr/index.php?lvl=notice_display&id=241)
111. Décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives à l'interdiction d'opérations portant sur le cannabis ou ses dérivés - Légifrance [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000027513611>
112. Pagano C, Navarra G, Coppola L, Avilia G, Bifulco M, Laezza C. Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. janv 2022;23(6):3344.
113. Dossier thématique - Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentati - ANSM [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
114. Article 43 - LOI n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 (1) - Légifrance [Internet]. [cité 2 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article\\_lc/LEGIARTI000039755062](https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000039755062)
115. Ansm. Cannabis medical - Carte des centres engages [Internet]. 2021. Disponible sur:

- <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210326-cannabis-medical-carte-des-centres-engage-interactif.pdf>
116. François Braun annonce un prolongement de l'expérimentation sur le cannabis thérapeutique, faute de données [Internet]. Le Quotidien du Médecin. [cité 2 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/medicament/francois-braun-annonce-un-prolongement-de-l-experimentation-sur-le-cannabis-therapeutique-faute-de>
  117. Imbroglio autour de l'expérimentation du cannabis thérapeutique en France. Le Monde.fr [Internet]. 17 oct 2022 [cité 30 oct 2022]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/societe/article/2022/10/17/imbroglio-autour-de-l-experimentation-du-cannabis-therapeutique-en-france\\_6146158\\_3224.html](https://www.lemonde.fr/societe/article/2022/10/17/imbroglio-autour-de-l-experimentation-du-cannabis-therapeutique-en-france_6146158_3224.html)
  118. Wlodarczyk C. Connaissances et croyances, évaluation des facteurs favorisant et freins à une prescription future de cannabis thérapeutique en médecine générale en Moselle, en 2020. [Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale]. [Faculté de Médecine de Nancy]: Université de Lorraine; 2020.
  119. Seriez-vous disposé à prescrire du cannabis thérapeutique ? | Le Quotidien du Médecin [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/sondage/seriez-vous-dispose-prescrire-du-cannabis-therapeutique>
  120. Arnfinnsen JL, Kisa A. Assessment of Norwegian physicians' knowledge, experience and attitudes towards medical cannabis. *Drugs Educ Prev Policy*. 4 mars 2021;28(2):165-71.
  121. Hachem Y, Abdallah SJ, Rueda S, Wiese JL, Mehra K, Rup J, et al. Healthcare practitioner perceptions on barriers impacting cannabis prescribing practices. *BMC Complement Med Ther*. 8 sept 2022;22:237.
  122. Karanges EA, Suraev A, Elias N, Manocha R, McGregor IS. Knowledge and attitudes of Australian general practitioners towards medicinal cannabis: a cross-sectional survey. *BMJ Open*. 3 juill 2018;8(7):e022101.
  123. Philpot LM, Ebbert JO, Hurt RT. A survey of the attitudes, beliefs and knowledge about medical cannabis among primary care providers. *BMC Fam Pract*. 22 janv 2019;20(1):17.
  124. Gritsenko V, Konstantinov V, Reznik A, Isralowitz R. Russian Federation medical student knowledge, attitudes and beliefs toward medical cannabis. *Complement Ther Med*. 1 janv 2020;48:102274.
  125. Sideris A, Khan F, Boltunova A, Cuff G, Gharibo C, Doan LV. New York Physicians' Perspectives and Knowledge of the State Medical Marijuana Program. *Cannabis Cannabinoid Res*. 1 mars 2018;3(1):74-84.
  126. Rønne ST, Rosenbæk F, Pedersen LB, Waldorff FB, Nielsen JB, Riisgaard H, et al. Physicians' experiences, attitudes, and beliefs towards medical cannabis: a systematic literature review. *BMC Fam Pract*. 21 oct 2021;22:212.
  127. Kondrad E, Reid A. Colorado Family Physicians' Attitudes Toward Medical Marijuana. *J Am Board Fam Med*. 1 janv 2013;26(1):52-60.
  128. Expérimentation du cannabis médical : l'ANSM peine à convaincre les médecins généralistes [Internet]. Disponible sur: <https://francais.medscape.com/voirarticle/3608588>
  129. Parcours formation des medecins experimentation ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/29/169-parcours-ps-medecins.pdf>
  130. Ebert T, Mha YZ, Rn SE, Rn OG, Rn IS, Magnezi R. Assessment of Israeli Physicians' Knowledge, Experience and Attitudes towards Medical Cannabis: A Pilot Study IMAJ. Vol 17. *IMAJ*. 2015;17:5.
  131. Crowley D, Collins C, Delargy I, Laird E, Van Hout MC. Irish general practitioner attitudes toward decriminalisation and medical use of cannabis: results from a national survey. *Harm Reduct J*. 13 janv 2017;14(1):4.
  132. Carlini BH, Garrett SB, Carter GT. Medicinal Cannabis: A Survey Among Health Care Providers in Washington State. *Am J Hosp Palliat Med*. 1 févr 2017;34(1):85-91.
  133. Weisman JM, Rodriguez M. A systematic review of medical students' and professionals'

- attitudes and knowledge regarding medical cannabis. *J Cannabis Res.* 12 oct 2021;3:47.
134. Gardiner KM, Singleton JA, Sheridan J, Kyle GJ, Nissen LM. Health professional beliefs, knowledge, and concerns surrounding medicinal cannabis – A systematic review. *PLOS ONE.* 6 mai 2019;14(5):e0216556.
135. Hordowicz M, Klimkiewicz A, Jarosz J, Wysocka M, Jastrzębska M. Knowledge, attitudes, and prescribing patterns of cannabis and cannabinoid-containing medicines among European healthcare workers: a systematic literature review. *Drug Alcohol Depend.* 1 avr 2021;221:108652.
136. Kansagara D, Morasco BJ, Iacocca MO, Bair MJ, Hooker ER, Becker WC. Clinician Knowledge, Attitudes, and Practice Regarding Cannabis: Results from a National Veterans Health Administration Survey. *Pain Med.* 1 nov 2020;21(11):3180-6.
137. Barré T, Venturino H, Di Beo V, Carrieri P, Pelissier-Alicot AL. Exploring the medical cannabis prescribing behaviours of French general practitioners. *Drug Alcohol Rev* [Internet]. [cité 5 oct 2022];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dar.13547>
138. Manoharan R, Kemper J, Young J. Exploring the medical cannabis prescribing behaviours of New Zealand physicians. *Drug Alcohol Rev.* 2022;41(6):1355-66.
139. Démographie des professionnels de santé - DREES [Internet]. [cité 2 nov 2022]. Disponible sur: <https://drees.shinyapps.io/demographie-ps/>
140. Zolotov Y, Vulfsons S, Zarhin D, Sznitman S. Medical cannabis: An oxymoron? Physicians' perceptions of medical cannabis. *Int J Drug Policy.* 1 juill 2018;57:4-10.

---

## TABLE DES FIGURES

---

Figure 1: Extraits de reconstitutions du "Shen nung pen ts'ao king" : Première pharmacopée connue rédigée par l'empereur chinois légendaire Shen nung. Il y représente les effets cliniques des herbes médicinales potentiellement utiles qu'il aurait personnellement testées. Les effets du cannabis y sont répertoriés.....	8
Figure 2 : Papyrus d'Ebers. Traité de Médecine (1500 av. JC) conservé à la bibliothèque de l'Université de Leipzig.....	9
Figure 3 : Illustration à la gloire du Dr O'Shaughnessy et du cannabis médical. ....	11
Figure 4 : Étiquette de l'extrait de cannabis du XIXème siècle fabriqué par Eli Lilly. Hash, Marijuana and Hemp Museum, Amsterdam.....	11
Figure 5 : Pot d'Apothicaire destiné à contenir du Cannabis.....	13
Figure 6 : Planche botanique anglaise de Cannabis sativa L.....	15
Figure 7 : Cannabis sativa L. - Taxonomie vernaculaire selon Anderson (1980) - Courtesy of the Harvard University Herbaria and Botany Libraries. <b>(18)</b> .....	17
Figure 8 : Représentation schématique (à gauche ) et Vue Microscopique d'un trichome pédiculé.(19).....	18
Figure 9 : Représentation graphique des composés contenus dans une feuille de Cannabis sativa L.....	20
Figure 10 : Configuration chimique du THC. Groupe méthylène -CH <sub>2</sub> (dans le cercle vert) ....	22
Figure 11 : Configuration chimique du CBD.....	23
Figure 12 : Structure chimique des endocannabinoïdes. (56).....	27
Figure 13 : Représentation schématique des précurseurs et biosynthèse des endocannabinoïdes.(57).....	27
Figure 14 : Voies de signalisation et effets des ligands cannabinoïdes.....	28
Figure 15 : Le système endocannabinoïde dans le système nerveux. (58).....	29
Figure 16 Médicaments cannabinoïdes.....	37

---

## TABLE DES CARTES

---

Carte 1: Périodes d'implantation de Cannabis sativa dans le monde.....	14
Carte 2 : Aires de répartition en Asie des différents biotypes de cannabis et état de leur population. Diamètres des cercles proportionnels à la densité des populations (Cartographie de Matt Barbee). (21).....	18
Carte 3 : Aires de répartition des différents biotypes de cannabis et état de leur population en Europe et Eurasie. Diamètre des cercles proportionnels à la densité des populations (Cartographie de Matt Barbee). (21).....	19
Carte 4 : Législation des États américains sur le cannabis médical et non-médical : (89).....	40

---

## *ANNEXES*

---

Annexe 1 : Préambule au questionnaire Google-Forms

Annexe 2 : Questionnaire Google-Forms

Annexe 3 : Résultats - Nom des variables et réponses.

Annexe 4 : Notre article publié dans "*Drug and Alcohol Review*", 4 Oct 2022

# \* CANNABIS MÉDICAL : Devenir prescripteur avec l'expérimentation de l'ANSM ? \*

Bonjour,

ÊTES-VOUS PRÊT À PRESCRIRE DU  
CANNABIS MÉDICAL ?

Êtes-vous informé de l'expérimentation en  
cours ? Y êtes-vous favorable ? Êtes-vous  
prêt à vous former ?

Je vous invite à consacrer moins de 5  
minutes au questionnaire qui suit.  
Que vous soyez médecin généraliste ou  
interne, vos réponses me permettront  
d'étudier vos motivations, vos freins et vos  
propositions en matière de prescription de  
cannabis médical telle que l'expérimente  
actuellement l'ANSM.

Votre contribution, anonyme, est  
essentielle pour ma thèse d'exercice de  
Médecine générale dirigée par le Pr  
Pélissier-Alicot, dont l'intitulé est :  
"Intérêt et perspectives d'adhésion des  
médecins généralistes de PACA aux  
modalités de renouvellement et de suivi  
des prescriptions de cannabis médical  
suite à l'expérimentation pilotée par  
l'ANSM".

Je vous invite à diffuser largement ce  
questionnaire auprès de vos confrères  
généralistes de PACA.

Je vous remercie d'avance pour votre aide.

Hélène VENTURINO-TALAZAC. Interne DES  
Médecine Générale Marseille

(contact :

[these.cannabis.medical@free.fr](mailto:these.cannabis.medical@free.fr) ).

En savoir plus :

-Dans quel cadre s'inscrit ce travail ?

L'expérimentation de l'ANSM a pour objectif de déterminer dans quelles conditions pourra se faire la généralisation de l'utilisation du cannabis médical en France, dans 5 indications précises (cf.questionnaire).

Prévue pour durer 2 ans, elle incluait le 26/3/2021 son premier patient sur un maximum fixé à 3000. En septembre 2022, l'ANSM avec la DGS rendra un premier rapport d'évaluation pour examen parlementaire.

Un an après le début, à mi-chemin, parmi le millier de professionnels de santé impliqués, 105 médecins généralistes accompagnent et suivent les 1500 patients qui ont été inclus dans une des 287 structures de référence réparties sur tout le territoire national, dont 14 structures en PACA sur 7 villes.

-Pourquoi ce travail ?

Les médecins généralistes sont de plus en plus amenés à assurer le renouvellement et le suivi des thérapeutiques à prescription initiale spécialisée. Ce qui sera le cas avec le cannabis médical.

Important pour assurer la continuité des soins, le succès de ces réseaux au plus près de nos patients repose sur une formation obligatoire (en ligne), sur un bon maillage du territoire autour des structures de référence et implique l'adhésion de suffisamment de professionnels de santé de premier recours.

Sommes-nous prêts à nous former pour prescrire du cannabis médical ? Quelles motivations ? Quels freins ?

Les résultats pourront donner lieu à publication. Merci de répondre à l'enquête qui suit.

## Annexe 2 : Questionnaire Google-Forms

 hventurino2014@gmail.com  
(non partagé) [Changer de compte](#)



**\*Obligatoire**

Etes-vous : \*

- Une femme
- Un homme

Votre âge : \*

- < 30 ans
- 30 - 39 ans
- 40 - 49 ans
- 50 - 59 ans
- 60 ans ou plus

Votre lieu d'exercice (choix multiple \*  
possible si plusieurs cabinets)

- Grande ville > 100 000 habitants
- Ville Moyenne > 30 000 habitants
- Petite ville > 5 000 habitants
- Rural < 5000 habitants

Vous exercez à moins de 30 km d'une \*  
des structures de référence de  
l'expérimentation : Marseille, Nice,  
Avignon, Draguignan, Fréjus, Gardanne,  
Hyères ?

Oui

Non

Vous exercez principalement comme : \*

Médecin généraliste remplaçant ou  
interne en médecine générale avec  
licence de remplacement

Médecin généraliste installé seul

Médecin généraliste installé en  
cabinet de groupe

Médecin généraliste en structure  
pluridisciplinaire coordonnée hors  
CPTS

Vous faites partie d'une CPTS

Autre :

Avez-vous une ou plusieurs formations \*  
complémentaires en :

- Addictologie
- Algologie
- Neurologie
- Oncologie
- Soins palliatifs
- Gériatrie
- Aucune
- Autre :

Avez-vous connaissance parmi vos \*  
patients de cas de consommation de  
cannabis (licites ou non) pour ses  
"vertus thérapeutiques" ?

- Oui
- Non

Si vous avez répondu "Oui" à la question précédente : Pour quelle(s) vertu(s) ?

- Anti-migraineux
- Anti-dépresseur ou anxiolytique
- Maladie d'Alzheimer
- Antalgique
- Anti-nauséux, anti-émétique
- Anti-spastique dans la SEP
- Anti-épileptique
- Oregigène en soins de support VIH et oncologie
- Anti-asthmatique
- Anti-prolifération tumorale
- Anti-glaucomeux
- Anti-fibrose hépatique
- Autre :

Cochez si vous pensez bien connaître les effets de ces principaux composés actifs du cannabis ?

- THC ou Delta-9 THC ou Tétrahydrocannabinol
- CBD ou Cannabidiol
- CBN ou Cannabinol

Parmi les contre-indications de l'usage \*  
du cannabis médical suivantes,  
lesquelles connaissez-vous ?

- Antécédent (ATCD) personnel de troubles psychotiques (ex : schizophrénie)
- Insuffisance hépatique sévère ou atteinte biologique prédictive
- Insuffisance rénale sévère
- Maladie ou ATCD de troubles cardiaques ou cérébro-vasculaires sévères (IDM, AVC)
- Femme enceinte ou allaitante
- Risques (conduite, dépendance)
- Aucune

Aviez-vous connaissance de \*  
l'expérimentation du cannabis à usage  
médical actuellement menée par  
l'ANSM depuis mars 2021 jusqu'en  
mars 2023, avant cette enquête ?

- Oui
- Non

Êtes-vous déjà impliqué(e) dans cette \*  
expérimentation et pour combien de  
malades ?

- Non, aucun
- Oui , Un malade
- Oui, 2 malades ou plus

Avez-vous déjà été sollicité(e) par un \*  
ou plusieurs patients pour intégrer  
l'expérimentation ?

- Oui
- Non

Avez-vous déjà suivi la formation \*  
préalable au suivi et au renouvellement  
de cannabis médical dispensée par  
l'ANSM ?

- Oui
- Non

Avez-vous des patients répondant à \*  
une ou plusieurs des 5 INDICATIONS  
suivantes retenues qui pourraient  
intégrer l'expérimentation ou bénéficier  
ultérieurement du traitement par  
cannabis médical ?

- Certaines formes d'épilepsie sévères  
et pharmaco-résistantes
- Certains symptômes rebelles en  
oncologie
- Douleurs neuropathiques réfractaires  
aux thérapeutiques accessibles,  
spasticité de la SEP
- Situations palliatives
- Spasticité douloureuse des  
pathologies du système nerveux  
central
- Aucun patient concerné.

Êtes-vous favorable à l'usage du  
cannabis médical dans les 5 indications  
retenues ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

En dehors des 5 indications expérimentées, y en a-t-il d'autres pour lesquelles vous jugez que le cannabis médical présenterait un intérêt ?

Votre réponse

Êtes-vous prêt à devenir prescripteur \* de cannabis médical, que ce soit dans le cadre de l'expérimentation, ou si ultérieurement les médecins généralistes étaient autorisés à le prescrire ?

Oui

Non

Si vous êtes ou si vous décidez de devenir prescripteur de cannabis médical, pour quelles raisons principales le feriez-vous ?

- Assurer la continuité de la prise en charge de mes patients
- Offrir un service supplémentaire dans ma zone d'exercice (patients de confrères non prescripteurs)
- Parce que je suis particulièrement formé ou sensibilisé à une ( ou + ) pathologie éligible
- Pour étendre mon périmètre de recrutement,  nter ma patientèle.
- Être à la pointe des offres thérapeutiques.
- Aucune de ces raisons

Refuseriez-vous de prescrire en raison des obligations réglementaires : téléformation obligatoire d'une demi-journée et obligation de tenir un registre ?

- Oui
- Non

Dans quelle mesure les risques potentiels suivants constituent-ils des freins à votre prescription de cannabis médical ? \*

- Risques de dérive vers l'usage d'autres stupéfiants ?
- Risques de mésusages (dont dépendance, abus)
- Risques d'effets secondaires cardiaques
- Risques d'effets secondaires psychiques
- Aucun
- Autre :

Considérez-vous comme frein à votre décision de prescrire du cannabis médical, un éventuel risque pour votre sécurité ?

0 1 2 3

Pas de risque ○○○○ Risque fort.

Considérez-vous que l'approbation de \*  
l'usage encadré du cannabis médical,  
constituera une voie d'évolution  
législative vers la dépénalisation du  
cannabis (non médical) ?

1 2 3 4 5

Pas du tout.      C'est certain.

Ce questionnaire est à présent terminé.  
Un immense merci ! Souhaiteriez-vous  
recevoir cette thèse lorsqu'elle sera  
terminée ?

- Oui : demande à adresser à  
"[these.cannabis.medical@free.fr](mailto:these.cannabis.medical@free.fr)"
- Non

 Page 1 sur 1

Envoyer

Effacer le formulaire

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.  
[Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Règles de confidentialité](#)

Google Forms

Annexe 3 : Résultats - Nom des variables et réponses.

N°	Questions	Variabes	Réponses	Valeurs	%
1	Etes-vous :	sexe	Un homme	53	39,55%
			Une femme	81	60,45%
2	Votre âge :	age	< 30 ans	17	12,69%
			30 - 39 ans	65	48,51%
			40 - 49 ans	26	19,40%
			50 - 59 ans	14	10,45%
			60 ans ou plus	12	8,96%
3	Votre lieu d'exercice (choix multiple possible si plusieurs cabinets)	lieu	Grande ville > 100 000 habitants	53	39,55%
			Ville Moyenne > 30 000 habitants	33	24,63%
			Petite ville > 5 000 habitants	29	21,64%
			Rural < 5000 habitants	19	14,18%
4	Vous exercez à moins de 30 km d'une des structures de référence de l'expérimentation : Marseille, Nice, Avignon, Draguignan, Fréjus, Gardanne, Hyères ?	proxy	Oui	96	71,64%
			Non	38	28,36%
5	Vous exercez principalement comme (choix multiples : CPTS) :	exerce	Médecin généraliste remplaçant ou interne en médecine générale avec licence de remplacement	44	32,84%
			Médecin généraliste installé seul	17	12,69%
			Médecin généraliste installé en cabinet de groupe	60	44,78%
			Médecin généraliste en structure pluridisciplinaire coordonnée hors CPTS	12	8,96%
			Vous faites partie d'une CPTS	36	26,87%
			Autre	5	3,73%
	Avez-vous une ou plusieurs formations complémentaires en (choix multiples et rédaction) :	formation	Addictologie	5	3,73%
			Algologie	3	2,24%
			Neurologie	0	0,00%
			Oncologie	2	1,49%
			Soins Palliatifs	5	3,73%

			Gériatrie	8	5,97%
			Aucune	91	67,91%
			Autre	33	24,63%
7	Avez-vous connaissance parmi vos patients de cas de consommation de cannabis (licites ou non) pour ses "vertus thérapeutiques" ?	conso	Oui	91	67,91%
			Non	43	32,09%
8	Si vous avez répondu "Oui" à la question précédente : Pour quelle(s) vertu(s) ? (Choix multiples) 71 Réponses	vertus (91 réponses)	Anti-migraineux	19	20,88%
			Anti-Dépresseur ou anxiolytique	58	63,74%
			Maladie d'Alzheimer	0	0,00%
			Antalgique	72	79,12%
			Anti-nauséeux, anti-émétique	9	9,89%
			Anti-spastique dans la SEP	7	7,69%
			Anti-épileptique	3	3,30%
			Orexigène en soins de support VIH et Oncologie	9	9,89%
			Ant-asthmatique	0	0,00%
			Anti-prolifération tumorale	2	2,20%
			Anti-glaucomateux	0	0,00%
			Anti fibrose hépatique	0	0,00%
			Sevrage cannabis	2	2,20%
			Troubles du sommeil	7	7,69%
			Parkinson	1	1,10%
9	Cochez si vous pensez bien connaitre les effets de ces principaux composés actifs du cannabis ? (Choix multiples) 46 Réponses	composes (62 réponses)	THC ou Delta-9 THC ou Tétrahydrocannabinol,	54	87,10%
			CBD ou Cannabidiol	45	72,58%
			CBN ou Cannabinol	5	8,06%

10	Parmi les contre-indications de l'usage du cannabis médical suivantes, lesquelles connaissez-vous ? (Choix multiples)	contrindic	Antécédent (ATCD) personnel de troubles psychotiques (ex : schizophrénie), ,	111	82,84%
			Insuffisance hépatique sévère ou atteinte biologique prédictive	37	27,61%
			Insuffisance rénale sévère	21	15,67%
			Maladie ou ATCD de troubles cardiaques ou cérébro-vasculaires sévères (IDM, AVC)	46	34,33%
			Femme enceinte ou allaitante	114	85,07%
			Risques (conduite, dépendance)	93	69,40%
			Aucune	15	11,19%
11	Avez-vous connaissance de l'expérimentation du cannabis à usage médical actuellement menée par l'ANSM depuis mars 2021 jusqu'en mars 2023, avant cette enquête ?	expe	Oui	38	28,36%
			Non	96	71,64%
12	Êtes-vous déjà impliqué(e) dans cette expérimentation et pour combien de malades ?	implique	Non, aucun	134	100,00%
			Oui, Un malade	0	0,00%
			Oui, 2 malades ou plus	0	0,00%
13	Avez-vous déjà été sollicité(e) par un ou plusieurs patients pour intégrer l'expérimentation ?	sollicite	Oui	9	6,72%
			Non	125	93,28%
14	Avez-vous déjà suivi la formation préalable au suivi et au renouvellement de cannabis médical dispensée par l'ANSM ?	prealable	Oui	0	0,00%
			Non	134	100,00%
15	Avez-vous des patients répondant à une ou plusieurs des 5 INDICATIONS suivantes retenues qui pourraient intégrer l'expérimentation ou bénéficier ultérieurement du traitement par cannabis médical ? (Choix multiples)	patientsindic	Certaines formes d'épilepsie sévères et pharmaco-résistantes	12	8,96%
			Certains symptômes rebelles en oncologie	47	35,07%
			Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapeutiques accessibles, spasticité de la SEP	77	57,46%
			Situations palliatives	70	52,24%
			Spasticité douloureuse des pathologies du système nerveux central	44	32,84%
			Aucun patient concerné	29	21,64%

16	Êtes-vous favorable à l'usage du cannabis médical dans les 5 indications retenues ?	favorableusage	Oui	97	72,39%
			Non	5	3,73%
			Je ne sais pas	32	23,88%
17	En dehors des 5 indications expérimentées, y en a-t-il d'autres pour lesquelles vous jugez que le cannabis médical présenterait un intérêt ? (rédaction)	autrindic	Rédaction		0,00%
18	Êtes-vous prêt à devenir prescripteur de cannabis médical, que ce soit dans le cadre de l'expérimentation, ou si ultérieurement les médecins généralistes étaient autorisés à le prescrire ?	prêt	Oui	104	77,61%
			Non	30	22,39%
19	Si vous êtes ou si vous décidez de devenir prescripteur de cannabis médical, pour quelles raisons principales le feriez-vous ? ((Choix multiples) 94 réponses	pourquoi (117 réponses)	Assurer la continuité de la prise en charge de mes patients	90	76,92%
			Offrir un service supplémentaire dans ma zone d'exercice (patients de confrères non prescripteurs)	40	34,19%
			Parce-que je suis particulièrement formé ou sensibilisé à une (ou +) pathologie éligible	12	10,26%
			Pour étendre mon périmètre de recrutement, augmenter ma patientèle	2	1,71%
			Être à la pointe des offres thérapeutiques.	64	54,70%
			Aucune de ces raisons	9	7,69%
20	Refuseriez-vous de prescrire en raison des obligations réglementaires : téléformation obligatoire d'une demi-journée et obligation de tenir un registre ?	oblig (132 réponses)	Oui	32	24,24%
			Non	100	75,76%
21	Dans quelle mesure les risques potentiels suivants constituent-ils des freins à votre prescription de cannabis médical ? (Choix multiples)	freins	Risques de dérive vers l'usage d'autres stupéfiants ?	58	43,28%
			Risques de mésusages (dont dépendance, abus)	97	72,39%
			Risques d'effets secondaires cardiaques	34	25,37%
			Risques d'effets secondaires psychiques	70	52,24%
			Aucun	21	15,67%

			Autre:	8	5,97%
22	Considérez-vous comme frein à votre décision de prescrire du cannabis médical, un éventuel risque pour votre sécurité ? De 0 (pas de risque ) à 3 (risque fort)	secu (133 réponses)	0	44	33,08%
			1	39	29,32%
			2	29	21,80%
			3	21	15,79%
23	Considérez-vous que l'approbation de l'usage encadré du cannabis médical, constituera une voie d'évolution législative vers la dépénalisation du cannabis (non médical) ? De 1 (pas du tout) à 5 (c'est certain)	depenalise	1	32	23,88%
			2	16	11,94%
			3	42	31,34%
			4	25	18,66%
			5	19	14,18%
24	Ce questionnaire est à présent terminé. Un immense merci ! Souhaiteriez-vous recevoir cette thèse lorsqu'elle sera terminée ?	recevoir (132 réponses)	Oui : demande à adresser à "these.cannabis.medical@free.fr"	82	62,12%
			Non	50	37,88%

## Exploring the medical cannabis prescribing behaviours of French general practitioners

We read with great interest Manoharan et al.'s qualitative study on the medical cannabis prescribing behaviours of physicians in New Zealand [1]. While  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC)-containing products have been able to be prescribed in New Zealand since mid-2020, the study reported several barriers to the prescription of medical cannabis, including concerns about the lack of clinical evidence supporting adverse side effects, poor trust in patients, the complexity of the prescription process and the risk to physicians' reputation.

Cannabis use in all its forms, including for therapeutic purposes, is criminalised in France. Users may be sentenced to up to 1 year in prison and fined 3750€ [2]. The only exception for legal therapeutic use of cannabis is through the ongoing 2-year long (March 2021–March 2023) nationwide experiment that aims to assess the feasibility of allowing the prescription of medical cannabis [3]. In March 2022, 1,500 patients had already been enrolled (3,000 participants expected by 2023) [4]. The prescription of medical cannabis is limited to the following conditions: resistant neuropathic pain, certain forms of resistant epilepsy, certain resistant symptoms in oncology, palliative treatment and resistant painful spasticity [3]. The inclusions, first medical visits and the first prescriptions of cannabis-based products in the experiment are conducted in predetermined reference centres and patients then return to these centres for compulsory follow-up visits. However, in between those visits, they can be followed-up by a physician in a hospital or a private practice (such as a general practitioner [GP]) who has completed the compulsory training for the prescription of cannabis-based products.

In France, GPs (or 'family physicians') are the first entry point into healthcare and refer patients to specialised physicians when needed. People generally choose a GP as their attending medical practitioner to provide a first level of care and coordinate their medical follow-up. If access to medical cannabis is legalised following the experiment, GPs will play a central role in its prescription and/or the medical follow-up of patients receiving medical cannabis. In this context, we aimed to identify the

barriers reported by GPs in France with regards to the prescription of medical cannabis and to compare them to those reported by physicians in New Zealand.

An online survey targeting GPs in Southern France (Région SUD) was conducted between 14 June and 18 July 2022. Participants were reached through personal networks, health territorial professional communities, social media and young GPs federation. Participants were informed that, in the context of a medical thesis, the survey intended to explore GPs' motivations, barriers and suggestions regarding medical cannabis prescription as implemented within the experiment. Written informed consent was obtained from each participant before accessing the questionnaire. The primary outcome of our analyses was answering 'Yes' to the question 'Are you willing to become a medical cannabis prescriber, in the context of the experiment/if GPs are authorised to prescribe it after the experiment?'. We used logistic regression models to identify the factors associated with the outcome. The explanatory variables included in a first model (model 1) were sex, age, working conditions, knowledge and experiences about medical cannabis. In the second model (model 2), beliefs and a priori barriers to medical cannabis prescription were added as explanatory variables. Variables with a  $p$  value  $<0.20$  in the univariable analyses were considered eligible for the multivariable models. Backward stepwise selection was used to determine variables in the final multivariable model with a  $p$  value threshold set at 0.05 (Wald test). All analyses were performed using Stata software version 17.0 for Windows (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Our study sample was comprised of 134 GPs (39.6% were men), of whom 77.6% were willing to prescribe medical cannabis. Study sample characteristics and results of regression models are presented in Table 1. The factors associated with willingness to prescribe medical cannabis in model 1 were working far from a reference centre, being part of a health territorial professional community and having a good (self-reported) knowledge of THC and CBD's effects (adjusted odds ratio 4.30 [95%

**TABLE 1** Study sample characteristics and factors associated with willingness to prescribe medical cannabis among general practitioners ( $n = 134$ )

	$N = 134$ (%)	Univariable analyses OR [95% CI]	Multivariable analysis (model 1) aOR [95% CI]	Multivariable analysis (model 2) aOR [95% CI]
Sex				
Men	39.6	1		
Women	60.4	1.0 [0.5–2.4]		
Age, years				
<30	12.7	1		
30–39	48.5	3.1 [1.0–9.8]		
40–49	19.4	2.3 [0.6–8.8]		
50–59	10.4	2.6 [0.5–12.7]		
≥60	9.0	3.5 [0.6–21.2]		
City size				
<30,000 inhabitants	36.8	1		
≥30,000 inhabitants	64.2	0.4 [0.1–1.0]		
Working more than 30 km away from a reference center <sup>a</sup>				
No	28.4	1	1	
Yes	71.6	4.6 [1.3–16.7]	4.6 [1.2–16.7]	
Being part of a health territorial professional community <sup>b</sup>				
No	73.1	1	1	
Yes	26.9	4.2 [1.2–14.8]	4.5 [1.2–16.4]	
Having achieved complementary training <sup>c</sup>				
No	67.9	1		
Yes	32.1	2.2 [0.8–5.9]		
Being aware that some of his/her patients are using cannabis for therapeutic purposes				
No	32.1	1		
Yes	67.9	2.3 [1.0–5.2]		
Considering having a good knowledge of THC and CBD's effects				
No	72.4	1	1	
Yes	27.6	4.4 [1.2–15.4]	4.30 [1.2–15.8]	
Being aware of the experiment led by the ANSM from March 2021 to March 2023				
No	71.6	1		
Yes	28.4	1.8 [0.7–4.8]		
Having patients fulfilling at least one of the five conditions to be included in the experimental test <sup>d</sup>				
No	21.6	1		1
Yes	78.4	5.2 [2.1–12.8]		4.8 [1.6–14.8]

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

	N = 134 (%)	Univariable analyses OR [95% CI]	Multivariable analysis (model 1) aOR [95% CI]	Multivariable analysis (model 2) aOR [95% CI]
Would refuse to prescribe medical cannabis because of regulatory obligations <sup>e</sup>				
No	75.8	1		
Yes	24.2	0.3 [0.1–0.7]		
Considering risks of diversion or misuse as barriers to prescribing medical cannabis				
No	24.6	1		
Yes	75.4	0.1 [0.0–0.6]		
Considering risks of cardiac adverse effects as barriers to prescribing medical cannabis				
No	74.6	1		
Yes	25.4	0.7 [0.3–1.8]		
Considering risks of psychic adverse effects as barriers to prescribing medical cannabis				
No	47.8	1		
Yes	52.2	1.3 [0.6–3.0]		
Considering potential risks to his/her own security as a barrier to prescribe medical cannabis <sup>f</sup>				
No or a little	62.4	1		1
Moderately to strongly	37.6	0.1 [0.0–0.2]		0.1 [0.0–0.3]
Considering that approval of supervised medical cannabis would initiate a legal evolution leading to depenalization of non-medical cannabis <sup>g</sup>				
Not at all to moderate	67.1	1		1
Likely or certain	32.9	0.2 [0.1–0.4]		0.3 [0.1–0.9]

Abbreviations: ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (French National Agency of Medicine and Health Products Safety); aOR, adjusted odds ratio; CBD, cannabidiol; CI, confidence interval; THC, Δ9-tetrahydrocannabinol.

<sup>a</sup>Reference centres are hospital services entitled to include patients for the experiment and initiate medical cannabis prescription.

<sup>b</sup>A health territorial professional community is a group of health professionals that organise themselves around a common territory-based health strategy. Such organisations are supposed to ease professional relationships and patients' health path.

<sup>c</sup>Complementary trainings are diverse (e.g. gerontology). They do not give access to a specialist status.

<sup>d</sup>The five conditions are: resistant neuropathic pain, certain forms of resistant epilepsy, certain resistant symptoms in oncology, palliative treatment, resistant painful spasticity.

<sup>e</sup>The full question was: 'Would you refuse to prescribe medical cannabis because of regulatory obligations: compulsory half-a-day remote training and obligation to keep a record?'

<sup>f</sup>Participants rated their answer from 0 (no risk) to 3 (strong risk). We dichotomised those answers into 'No or a little' (0/1) and 'Moderately to strongly' (2/3).

<sup>g</sup>Participants rated their answer from 1 (not at all) to 5 (it is certain). We dichotomised those answers into 'Not at all or moderately' (1/2/3) and 'Likely or certain' (4/5).

confidence interval] [1.17–15.75],  $p = 0.028$ ). In model 2, following patients with at least one of the conditions required for the prescription of medical cannabis in the experiment (resistant neuropathic pain, etc.) was associated with willingness to prescribe medical cannabis. In contrast, believing that the prescription of medical cannabis would have an impact on GPs' security (0.10 [0.03–0.30],  $p < 0.001$ ) and that the approval of medical

cannabis would lead to the legalisation of non-medical cannabis (0.32 [0.11–0.90],  $p = 0.030$ ) were barriers to prescription (Table 1).

The findings of our survey echo the results of Manoharan et al.'s study: 'the way physicians regard prescribing medical cannabis is based on their personal beliefs' [1]. Based on our results, these beliefs seem to be stronger predictors of GPs' willingness to prescribe medical cannabis

than knowledge about cannabinoids. While we did not explore the effect of medical cannabis prescription on the risk to GPs' reputation, we found that fears related to GPs' security had the highest negative impact (odds ratio) on the likelihood of prescribing medical cannabis. We hope that the results of the nationwide experiment will reassure GPs on this point, as well as on the adverse effects and the safety of medical cannabis-based products. The role of fears related to non-medical cannabis depenalisation is of high interest in France. While partly justified [5], those fears may be enhanced by prejudices and/or misconceptions about the public health impacts of legalising cannabis [5–8]. As it has been shown previously that stigma towards medicinal cannabis users may impact the willingness to recommend it [9], this issue of prejudices should be further explored in France.

As compared to national data (mean GP age of 51 years, 50% women [10]), our study sample seemed younger and overrepresenting women. Moreover, the survey was circumscribed to a unique region. Therefore, our results cannot be unquestioningly generalised to French GPs. Another limitation was our sample size that limited the statistical power of our analyses.

To conclude, we agree with Manoharan et al.'s recommendation to provide clear and concise guidelines to physicians to reduce barriers to prescription. Moreover, providing reliable data on the consequences of cannabis legalisation and on experiences of its legalisation in other contexts, as well as implementing initiatives targeting substance-related stigma may help reduce misconceptions and enable patients to have access to prescribed cannabis-based products in France.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tangui Barré, Héléne Venturino, Patrizia Carrieri and Anne-Laure Pelissier-Alicot designed the study. Tangui Barré wrote the original manuscript. Vincent Di Beo performed the statistical analyses. Tangui Barré, Héléne Venturino, Vincent Di Beo, Patrizia Carrieri and Anne-Laure Pelissier-Alicot reviewed and amended the manuscript. Each author certifies that their contribution to this work meets the standards of the International Committee of Medical Journal Editors.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank all study participants and Lauren Perieres for the English revision and copyediting of the manuscript.

#### CONFLICT OF INTEREST

None to declare.

Tangui Barré<sup>1</sup>   
 Héléne Venturino<sup>2</sup>  
 Vincent Di Beo<sup>1</sup>  
 Patrizia Carrieri<sup>1</sup>  
 Anne-Laure Pelissier-Alicot<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Aix Marseille Univ, Inserm, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, ISSPAM, Marseille, France

<sup>2</sup>Aix-Marseille Université, Faculté de Médecine, Marseille, France

<sup>3</sup>APHM, CHU La Timone, Service de Médecine légale, Aix-Marseille Université, Faculté de Médecine, Marseille, France

#### Correspondence

Dr Patrizia Carrieri, Aix Marseille Univ, Inserm, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, ISSPAM, Marseille, France.  
 Email: [pmmcARRIERI@aol.com](mailto:pmmcARRIERI@aol.com)

Tangui Barré and Héléne Venturino contributed equally to this study.

#### ORCID

Tangui Barré  <https://orcid.org/0000-0002-3439-8868>

#### REFERENCES

- Manoharan R, Kemper J, Young J. Exploring the medical cannabis prescribing behaviours of New Zealand physicians. *Drug Alcohol Rev.* 2022;41(6):1355–66. <https://doi.org/10.1111/dar.13476>
- Massin S, Carrieri MP, Roux P. De jure decriminalisation of cannabis use matters: some recent trends from France. *Int J Drug Policy.* 2013;24:634–5.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Cadre et mise en œuvre de l'expérimentation (Framework and implementation of the experimentation) [Internet]; 2021. [cited 25 August 2021]. Available from: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-l experimentation-du-cannabis-medical>
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Première bougie pour l'expérimentation du cannabis à usage médical: perspectives à mi-parcours et objectif généralisation [Internet]; 2022. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/premiere-bougie-pour-l experimentation-du-cannabis-a-usage-medical-perspectives-a-mi-parcours-et-objectif-generalisation>
- Hall W, Stjepanović D, Caulkins J, Lynskey M, Leung J, Campbell G, et al. Public health implications of legalising the production and sale of cannabis for medicinal and recreational use. *Lancet.* 2019;394:1580–90.
- Gunadi C, Zhu B, Shi Y. Recreational cannabis legalization and transitions in cannabis use: findings from a nationally

- representative longitudinal cohort in the United States. *Addiction*. 2022;117:2651–9. <https://doi.org/10.1111/add.15895>
7. Rivera-Aguirre A, Castillo-Carniglia A, Laqueur HS, Rudolph KE, Martins SS, Ramirez J, et al. Does recreational cannabis legalization change cannabis use patterns? Evidence from secondary school students in Uruguay. *Addiction*. 2022. <https://doi.org/10.1111/add.15913>
  8. Donnelly J, Young M, Marshall B, Hecht ML, Saldutti E. Public health implications of cannabis legalization: an exploration of adolescent use and evidence-based interventions. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:3336.
  9. Melnikov S, Aboav A, Shalom E, Phriedman S, Khalaila K. The effect of attitudes, subjective norms and stigma on healthcare providers' intention to recommend medicinal cannabis to patients. *Int J Nurs Pract*. 2021;27:e12836.
  10. Profil Médecin Chiffres clés: Médecin généraliste [Internet]. Profil Médecin 2022 [cited 22 August 2022]. Available from: <https://www.profilmedecin.fr/contenu/chiffres-cles-medecin-generaliste/>

*Annexe 4 : Article sur la base de notre étude publié le 4 octobre 2022*

---

## RÉSUMÉ

*« Intérêt et perspectives d'adhésion des médecins généralistes de PACA aux modalités de renouvellement et de suivi des prescriptions de cannabis médical suite à l'expérimentation pilotée par l'ANSM »*

---

L'utilisation du cannabis médical est justifiée par de nombreuses raisons : un usage médical empirique depuis des siècles, l'implication du système endocannabinoïde dans les processus physiologiques les plus divers, et de nombreuses études cliniques convergentes.

En France, les conditions éventuelles de l'utilisation du cannabis dans un certain nombre d'indications thérapeutiques ont fait l'objet d'une expérimentation de l'ANSM. L'expérimentation prévoit notamment la possibilité de renouvellement des ordonnances par les médecins généralistes. Dans ce contexte, il paraît essentiel de connaître leur attitude face à la prescription du cannabis médical, leurs freins et motivations. Notre travail a donc eu pour objet de questionner à ce sujet un échantillon de médecins généralistes de la région PACA.

Les résultats ont montré qu'une grande majorité de médecins (77,6 %) était prêts à prescrire du cannabis médical. Leurs motivations principales étaient d'assurer la continuité des soins, d'être à la pointe des innovations thérapeutiques et d'offrir à leurs patients un service supplémentaire. Néanmoins, on observe de nombreux freins, d'abord médicaux, liés notamment à une mauvaise connaissance des produits et de l'expérimentation, mais aussi à des craintes d'effets secondaires. Ces facteurs mettaient aussi en jeu des « croyances » des médecins, craintes pour leur sécurité, craintes de mésusages, ou crainte que la légalisation du cannabis médical entraîne la dépénalisation du cannabis récréatif.

Il est donc souhaitable d'améliorer l'information sur l'expérimentation en cours et sur le cannabis médical, ses propriétés, ses risques, mais aussi de dissiper croyances et représentations pour les remplacer par de véritables connaissances issues de l'« evidence based medicine ».

Mots clefs : cannabis médical, expérimentation, médecin généraliste, ANSM, phytocannabinoïdes, système endocannabinoïde, THC, CBD.

---

## *ABSTRACT*

*"Interest and perspectives of adherence of general practitioners in PACA to the modalities of renewal and follow-up of medical cannabis prescriptions following the experimentation piloted by the ANSM"*

---

There are many reasons for the use of medical cannabis: centuries of empirical medical use, the involvement of the endocannabinoid system in a wide range of physiological processes, and numerous converging clinical studies.

In France, the possible conditions for the use of cannabis in a number of therapeutic indications have been studied by an ANSM experiment. This experimentation includes the possibility for general practitioners to renew prescriptions. In this context, it seems essential to know their attitude towards the prescription of medical cannabis, their inhibitions and motivations. The aim of our work was therefore to question a sample of general practitioners in the PACA region on this subject. The results showed that a large majority of physicians (77.6%) were interested in prescribing medical cannabis. Their main motivations were to ensure continuity of care, to be at the forefront of therapeutic innovations and to offer their patients an additional service. Nevertheless, there are many obstacles, firstly medical, linked in particular to insufficient knowledge of products and experimentation, but also to fears of side effects. These factors also included physicians' "beliefs", fears for their safety, fears of misuse, or fears that the legalization of medical cannabis would lead to the decriminalization of recreational cannabis. It is therefore desirable to improve information on the current experimentation and on medical cannabis, its properties, its risks, but also to dissipate beliefs and representations to replace them by real knowledge from "evidence-based medicine".

Keywords: medical cannabis experimentation, medical marijuana, general practitioner, ANSM, phytocannabinoids, endocannabinoid system, THC, CBD.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me 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 seront confiés**. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

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

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

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



---

## RÉSUMÉ

*« Intérêt et perspectives d'adhésion des médecins généralistes de PACA aux modalités de renouvellement et de suivi des prescriptions de cannabis médical suite à l'expérimentation pilotée par l'ANSM »*

---

L'utilisation du cannabis médical est justifiée par de nombreuses raisons : un usage médical empirique depuis des siècles, l'implication du système endocannabinoïde dans les processus physiologiques les plus divers, et de nombreuses études cliniques convergentes.

En France, les conditions éventuelles de l'utilisation du cannabis dans un certain nombre d'indications thérapeutiques ont fait l'objet d'une expérimentation de l'ANSM. L'expérimentation prévoit notamment la possibilité de renouvellement des ordonnances par les médecins généralistes. Dans ce contexte, il paraît essentiel de connaître leur attitude face à la prescription du cannabis médical, leurs freins et motivations. Notre travail a donc eu pour objet de questionner à ce sujet un échantillon de médecins généralistes de la région PACA.

Les résultats ont montré qu'une grande majorité de médecins (77,6 %) était prêts à prescrire du cannabis médical. Leurs motivations principales étaient d'assurer la continuité des soins, d'être à la pointe des innovations thérapeutiques et d'offrir à leurs patients un service supplémentaire. Néanmoins, on observe de nombreux freins, d'abord médicaux, liés notamment à une mauvaise connaissance des produits et de l'expérimentation, mais aussi à des craintes d'effets secondaires. Ces facteurs mettaient aussi en jeu des « croyances » des médecins, craintes pour leur sécurité, craintes de mésusages, ou crainte que la légalisation du cannabis médical entraîne la dépénalisation du cannabis récréatif.

Il est donc souhaitable d'améliorer l'information sur l'expérimentation en cours et sur le cannabis médical, ses propriétés, ses risques, mais aussi de dissiper croyances et représentations pour les remplacer par de véritables connaissances issues de l'« evidence based medicine ».

**Mots-clefs** : cannabis médical, expérimentation, médecin généraliste, ANSM, phytocannabinoïdes, système endocannabinoïde, THC, CBD.

---

## ABSTRACT

*"Interest and perspectives of adherence of general practitioners in PACA to the modalities of renewal and follow-up of medical cannabis prescriptions following the experimentation piloted by the ANSM"*

---

There are many reasons for the use of medical cannabis: centuries of empirical medical use, the involvement of the endocannabinoid system in a wide range of physiological processes, and numerous converging clinical studies.

In France, the possible conditions for the use of cannabis in a number of therapeutic indications have been studied by an ANSM experiment. This experimentation includes the possibility for general practitioners to renew prescriptions. In this context, it seems essential to know their attitude towards the prescription of medical cannabis, their inhibitions and motivations. The aim of our work was therefore to question a sample of general practitioners in the PACA region on this subject. The results showed that a large majority of physicians (77.6%) were interested in prescribing medical cannabis. Their main motivations were to ensure continuity of care, to be at the forefront of therapeutic innovations and to offer their patients an additional service. Nevertheless, there are many obstacles, firstly medical, linked in particular to insufficient knowledge of products and experimentation, but also to fears of side effects. These factors also included physicians' "beliefs", fears for their safety, fears of misuse, or fears that the legalization of medical cannabis would lead to the decriminalization of recreational cannabis. It is therefore desirable to improve information on the current experimentation and on medical cannabis, its properties, its risks, but also to dissipate beliefs and representations to replace them by real knowledge from "evidence-based medicine".

**Keywords:** medical cannabis experimentation, medical marijuana, general practitioner, ANSM, phytocannabinoids, endocannabinoid system, THC, CBD.