

Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 avril 2024

Par **Louis CORREIA**

**Évaluation de la qualité de vie chez les patients traités au long
cours par Dronabinol pour des douleurs neuropathiques
chroniques.**

Thèse dirigée par madame Le Professeur émérite **Nathalie NATHAN-DENIZOT**

Examineurs :

- M. le Professeur **David VANDROUX**
- M. le Professeur **François VINCENT**
- M. le Professeur **Laurent MAGY**
- M. le Professeur **Franck SAINT-MARCOUX**

Président du Jury
Membre du Jury
Membre du Jury
Membre du Jury



Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 avril 2024

Par Louis CORREIA

Évaluation de la qualité de vie chez les patients traités au long cours par Dronabinol pour des douleurs neuropathiques chroniques.

Thèse dirigée par madame Le Professeur émérite **Nathalie NATHAN-DENIZOT**

Examineurs :

- M. le Professeur **David VANDROUX**
- M. le Professeur **François VINCENT**
- M. le Professeur **Laurent MAGY**
- M. le Professeur **Franck SAINT-MARCOUX**

Président du Jury
Membre du Jury
Membre du Jury
Membre du Jury



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE
VANDROUX David	ANESTHESIE-REANIMATION

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
YERA Hélène	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE (mission temporaire)

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

Maitre de Conférences des Universités associé à mi-temps

BELONI Pascale	SCIENCES INFIRMIERES
-----------------------	----------------------

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale

HOUDARD Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

BUREAU-YNIESTA Coralie (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

LAUCHET Nadège (du 01-09-2020 au 31-08-2023)

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ADENIS Jean-Paul du 01-09-2017 au 31-08-2021

ALDIGIER Jean-Claude du 01-09-2018 au 31-08-2022

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2022

BUCHON Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2022

DARDE Marie-Laure du 01-09-2021 au 31-08-2023

DESSPORT Jean-Claude du 01-09-2020 au 31-08-2022

MABIT Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

MERLE Louis du 01-09-2017 au 31-08-2022

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2023

NATHAN-DENIZOT Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2024

TREVES Richard du 01-09-2021 au 31-08-2023

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2021

VALLAT Jean-Michel du 01-09-2019 au 31-08-2023

VIROT Patrice du 01-09-2021 au 31-08-2023

Assistants Hospitaliers Universitaires

ABDALLAH Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
CHAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
SERVASIER Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ABDELKAFI Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
AGUADO Benoît	PNEUMOLOGIE
ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
BAUDOUIN Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BLANCHET Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE

BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BURGUIERE Loïc	SOINS PALLIATIFS
CHASTAINGT Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COLLIN Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
COUMES-SALOMON Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DU FAYET DE LA TOUR Anaïs	MEDECINE LEGALE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
FRACHET Simon	NEUROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
LADRAT Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAPLACE Benjamin	PSYCHIATRIE
LEMACON Camille	RHUMATOLOGIE
MEYNARD Alexandre	NEUROCHIRURGIE
MOI BERTOLO Emilie	DERMATOLOGIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
NASSER Yara	ENDOCRINOLOGIE
PAGES Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE

RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRAN Gia Van	NEUROCHIRURGIE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
HERAULT Kévin
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

Remerciements

A Monsieur le Professeur David VANDROUX

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse et d'en présider le jury. Merci pour votre soutien et vos enseignements durant mon internat. Je souhaite également vous remercier pour votre écoute attentive à chaque fois que j'ai eu besoin de vous parler. Je vous prie de croire en l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur François VINCENT

Merci de me faire l'honneur de compter parmi les membres de mon jury. J'ai encore en mémoire vos cours de physiologie à la faculté, notamment sur la physiologie de la douleur. J'espère que mon travail aura suscité votre intérêt. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Laurent MAGY

Nous n'avons jamais eu l'occasion de travailler ensemble et pourtant vous avez accepté au pied levé de faire partie de mon jury de thèse. Veuillez recevoir mes plus respectueux remerciements et soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Franck SAINT-MARCOUX

Je me souviens des bancs de l'amphithéâtre C de la faculté de Médecine-Pharmacie de Limoges où j'écoutais attentivement vos cours en PACES afin de prendre les notes les plus exhaustives possibles pour réussir ce satané concours. Maintenant nous nous retrouvons pour que vous jugiez cette thèse. Je vous remercie d'avoir accepté mon invitation et j'espère que ma mon travail vous plaira. Soyez assuré de ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Nathalie NATHAN-DENIZOT

Merci mille fois pour votre soutien sans faille et la confiance que m'avez accordé pour porter ce projet. Un grand merci également pour votre patience et le temps que vous m'avez consacré même lorsque vous étiez en voyage au bout du monde. J'aurai pris un grand plaisir à effectuer ce travail à vos côtés et à discuter de physiologie lors de nos gardes communes à l'hôpital mère-enfant. Soyez assurée de sincère et profond respect.

A ma famille

Maman

Ton soutien aura été sans faille durant toutes mes études, du début à la fin. Sans toi, jamais je ne serais allé au bout. Seul on va plus vite, mais ensemble on va plus loin. Je me souviens encore des petits plats que tu me faisais lors de la PACES afin de me faire gagner du temps pour plonger dans les révisions. Me supporter n'aura pas toujours été facile mais tu es d'une bienveillance, d'une gentillesse et d'une tolérance à toute épreuve. Tu es une personne extrêmement forte, tu as su surmonter avec vaillance toutes les épreuves que la vie aura mis en face de toi maman et je t'admire et m'inspire de toi. Tu nous as fait découvrir tellement de choses sur la vie à ma sœur et moi. Je te remercie pour ton amour inconditionnel. Je t'aime maman.

Papa

Cette réussite est aussi la tienne. C'est toi qui m'as donné envie de faire ces études, puis de choisir cette spécialité, en partie du fait de ton métier. Je me souviens quand tu m'avais emmené au bloc opératoire à Guéret afin de me faire découvrir l'anesthésie. Puis je me rappelle nos appels téléphoniques et ton soutien quotidien lors de la PACES. Tu m'as guidé par ta rigueur au travail, ta persévérance, ton perfectionnisme, ton acharnement pour le travail bien fait, mais toujours dans la bonne humeur et le rire : être sérieux sans se prendre au sérieux. Merci pour toutes les belles valeurs que tu m'as transmises et tout ce que tu nous as fait découvrir à ma sœur et moi. Je t'aime papa.

Ma sœur

Tu m'inspires par tous tes projets, ton ouverture d'esprit et ta culture. Tu es une grande voyageuse et tu n'as jamais peur de te lancer dans la réalisation de tes moindres idées, aussi folles puisse-t-elles paraître, et toujours, tu réussis. Je suis extrêmement fier de toi. Concernant mon projet, sans toi je ne l'aurais pas mené à terme non plus. Merci pour ton soutien et ton amour. Je t'aime ma sœur.

Abyss

Merci pour tous tes câlins, ce bonheur et ce réconfort que tu m'as apporté durant toutes ces années. Je t'aime.

Merci pour tous les moments de joie, de rire partagés ensemble, mais aussi parfois de tristesse ou d'engueulade, cela fait partie de la vie.

Vous avez ouvert le regard de ma sœur et moi sur le monde, nous l'avez fait découvrir et nous avons appris à aimer notre prochain. Merci pour toutes les belles valeurs que vous nous avez transmises.

A mon Bro

Tu es coincé sur l'île de La Réunion mon pauvre ! Que ce doit-être difficile. Bon je comprends que tu n'aies pas payé 1500€ le billet aller-retour pour venir, ne t'inquiètes pas. Ça fait plus de 20 années qu'on se connaît et qu'on partage les conneries ensemble, péter des poignées de porte (bon ok c'était moi tout seul mais c'est toi qui m'as fait boire), exploser les pots de fleurs de ta maman, ou se tirer la bourre sur Jack and Dexter. Tu me manques, mais on va bientôt se retrouver pour passer encore de meilleurs moments ensemble ! Merci pour tout le soutien que tu m'as apporté mon frère. Je t'aime.

A ma chérie Chloé

Tu m'as soutenu et a supporté tout mon stress durant cette dernière ligne droite. Je ne peux que te remercier pour cela. Depuis que l'on partage notre vie ensemble, ce n'est que du bonheur. L'avenir est radieux pour nous deux. On va bientôt partir à Venise ensemble pour partager encore de magnifiques moments. Puis ces six mois loin l'un de l'autre vont être difficiles, mais nous nous retrouverons encore plus amoureux. J'ai hâte de parcourir La Réunion avec toi et enfin j'ai si hâte de vivre la suite de suite notre belle histoire à nous deux. Merci pour tous ces moments à chercher des caches Terra Aventura, ces moments à parcourir la Charente-Maritime à vélo, ces moments de détente au spa 4 étoiles de Châtelailon, ces moments sportifs à gravir les montagnes vers Gruissan et Béziers, ces moments culinaires à se régaler au resto tous les deux (souvent toi de l'Informal, c'était incroyable), ces moments de culture à visiter de vieilles abbayes ou des jardins luxuriants à Madère, ou encore ces moments musicaux à assister au concert de Thylacine ou des Black Keys ensemble. Je t'aime.

A mon ami et copain de galère d'externat Pierre.

Partager la 6^{ème} année à tes côtés aura été une chance. Tu as été d'un soutien sans faille et tu as toujours su avoir le bon mot pour rire et remonter le moral. Entre nos sessions de travail à la BU de droit ou chez nous à cause de ce foutu Covid et nos parties de Call of Duty pour faire un petit break, je ne regrette rien. Maintenant on fait la même spécialité, tu t'éclates à La Réunion, une île qui a fait de toi un très grand sportif, et je suis très heureux pour toi. A bientôt.

A ma première famille limougeaude

Manon du bas Virevialle, David, Flavy, Clément.

Manon, ta bonne humeur et ta science de la gaffe m'auront beaucoup fait rire, aussi bien à la colloq que lors de notre voyage à La Réunion. Je te souhaite le meilleur et d'être très forte pour supporter toutes les conneries de ton frère.

Flavy tu nous divertissais toujours avec tes histoires au travail sur tes collègues complètement cinglées.

David et tes blagues beaufs et les bons moments passés à ta ferme. Quand est-ce que tu te lances à cultiver le chanvre ?!

Clément le daron de la colloq avec plus d'un tour dans son sac pour nous rendre service.

A ma seconde famille du Beau Rivage

Bubulle, Floflo, Céline, Antonin, Marie-Lyne, Hadrien, Constance, Émilie, Mathieu, Cricri, Kim. Vous m'avez fait apprécier Limoges, et c'était une tâche vraiment ardue pour un vrai Creusois. L'internat aura été bien plus appréciable avec vous.

Olivier, tu es comme un grand frère de l'anesthésie. J'aime recevoir tes conseils avisés qui m'ont bien aidé. Promis je vais essayer d'arrêter de faire le Don Quichotte à me battre contre des moulants à vent. Mais bon, tu connais mon horreur de l'injustice.

Floflo, tes tenues extravagantes de super-héroïnes et ta joie sont comme un rayon de soleil dans cette maison. Tu me fais vraiment rire même si tu as quelques potes bizarres.

Céline, merci de m'avoir laissé la chambre avec le grand lit quand je suis arrivé. Grâce à toi j'ai pu dormir convenablement en étendant mes jambes, et c'est pas négligeable. A quand un nouveau blind test ?

Cricri, la femme la plus beau que j'ai jamais rencontré. Tellement beau que parfois tu réussissais même à me choquer.

Marie-Lyne, la main verte de la maison avec qui on peut parler de tout.

Emilie merci pour tes rires et les petites crèmes de visage qui me sont bien utiles.

Mathieu le patron de la colloc, merci de m'avoir permis de découvrir un lieu qui m'a fait me sentir bien à Limoges.

Dark Hadrien, tellement dark que quelquefois tu me fais peur. Mais je sais qu'au fond de toi se cache un cœur chaud et sensible.

Antonin fournisseur officiel de génépi. D'ailleurs y a une bouteille qui attend dans ta chambre je crois.

Kim, merci pour tes conseils dans la dernière ligne droite et la thèse, et aussi pour le ski !

Constance, l'étrangère qui pense pouvoir faire du surf sur la vienne. Est-ce qu'on te reverra en terre limougeaude ?

Soline, la petite nouvelle. Choisi anesthésie, c'est la meilleure spé !

Je me souviendrai des parties endiablées de Mario Kart, moins endiablées mais tout aussi appréciables de puzzle (truc de vieux), des soirées blind test et bien sûr du superbe week-end au ski. J'espère vraiment qu'on aura l'occasion de partir à nouveau en vacances ensemble et que l'on ne se perdra pas de vue.

A mes rencontres professionnelles

A l'équipe de réanimation de Guéret pour m'avoir guidé dans mes premiers pas d'internes.

Dhaoui pour ton éthique et ton humanité irréprochables.

Timothée pour tes enseignements précieux dans la bonne humeur.

Ahmed le Docteur House, tu m'as vraiment impressionné par toutes tes connaissances.

Remy Bouquet, collègue creusois ! Mon premier sensei qui me donnait pleins de conseils et me sommat déjà de ne pas me battre contre les moulins à vents.

A l'équipe d'anesthésie de Brive pour m'avoir accompagné durant mes premiers pas dans ce monde.

Merci à mes copains de promo pour leur bonne humeur et leur écoute quand j'avais envie de râler. Théo, Alexia, Paul et Anthony, Guillaume.

Grand Guigui. On se sera bien marrés pendant ces 3 mois en ORL. Tu es vraiment quelqu'un sur qui je peux compter.

Léonard, on a découvert la réa ensemble, c'était pas facile pendant le covid mais au moins on était riches !

A mes co-internes, merci pour ces bons moments partagés dans le « bureau » ou plutôt le « dépotoir ». Martin, Léa, Luigi, Mojan, Jade, Simon, Quentin, Pucheu, Emilia, Nicolas, Clara, Charles, Jérôme, Charlotte.

A mes chefs d'anesthésie de Limoges qui m'ont énormément appris.

Guillaume Gilbert et ta science de l'ALR, ton sens des responsabilités.

Simon Karoutsos et tes intubations difficiles qui me serviront durant toute ma carrière, un vrai compagnonnage comme on en fait plus.

Laury, Cyrielle, Noélie, Marie, Cathy, Patrick, Remy, Antoine.

Aux IADES qui m'ont aussi beaucoup appris, et aussi avec qui on aura bien rigolé, Julien, Lulu, JB, Angélique, Céline, Salah, Caps, Marie.

A l'équipe de réanimation de Poitiers et mes co-internes Poivetins. Pierre le beauf, Océane la spécialiste en TR, Loïc le beau gosse, Victoria la meilleure d'entre nous, Anthony PUPH en points de sutures, Arnaud la force tranquille, Agnès qui n'aime personne, Paul et sa science du tact. On se sera vraiment bien marrés. Ces 6 mois seront passés très vite grâce à vous. Merci pour votre accueil et votre humour, je me suis senti chez moi. Ce séjour à Poitiers aurait été beaucoup plus terne sans vous.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

Récepteurs NMDA : récepteur au N-méthyl-D-aspartate

TENS : neurostimulation électrique transcutanée

Table des matières

Introduction.....	22
I. Généralités.....	23
I.1. La douleur.....	23
I.1.1. Définition.....	23
I.1.2. Les types de douleurs.....	23
I.1.3. Les composantes de la douleur.....	23
I.1.4. Le cadre temporel.....	23
I.1.5. Physiologie de la douleur.....	24
I.1.5.1. Les étapes de la douleur.....	24
I.1.5.2. De la périphérie à la moelle.....	25
I.1.5.3. De la moelle au cerveau.....	27
I.2. La douleur chronique neuropathique.....	28
I.2.1. Définition.....	28
I.2.2. Physiopathologie.....	28
I.2.3. Diagnostic.....	29
I.2.4. Les traitements.....	29
I.2.4.1. Gabapentine.....	29
I.2.4.2. Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et les antidépresseurs tricycliques.....	30
I.2.4.3. Emplâtre de lidocaïne.....	30
I.2.4.4. TENS.....	30
I.2.4.5. Tramadol.....	30
I.2.4.6. Opioïdes.....	30
I.3. Le système endocannabinoïde.....	32
I.3.1. Historique.....	32
I.3.2. Mode de signalisation.....	32
I.3.3. Localisation des récepteurs.....	34
I.3.4. Une pharmacologie complexe.....	34
I.3.5. Intérêt en thérapeutique.....	35
II. L'étude.....	37
II.1. Introduction.....	37
II.2. Matériel et méthodes.....	38
II.3. Résultats.....	38
II.4. Discussion.....	46
Conclusion.....	51
Références bibliographiques.....	52
Annexes.....	56
Serment d'Hippocrate.....	59

Table des illustrations

Figure 1 : Les étapes de la douleur (d'après Pierre Beaulieu, département d'anesthésiologie et de médecine de la douleur, Université de Montréal, 2023).....	25
Figure 2 : Schéma d'un nocicepteur périphérique ou neurone afférent primaire (modifiée d'après Bernard et Villanueva, 2009).....	26
Figure 3 : La modulation de la douleur dans la corne dorsale de la moelle (modifié d'après Baron et al., 2010).....	27
Figure 4 : Le tractus spinothalamique (d'après Le Livre de Sémiologie Médicale, 2012).....	27
Figure 5 : mécanisme d'action des opioïdes. AMPA-R = alphaamino-3-hydroxy-5methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor ; CGRP = calcitonine gene-related peptide (d'après Forsanari, 2014, p 166).....	31
Figure 6 : Le système endocannabinoïde au niveau de la synapse neuronale. AEA = anandamide ; 2-AG = 2-arachidonoylglycerol ; PLC = phospholipase C ; DAGL = diacylglycerol lipase alpha ; NAT = N-acyltransferase ; NAPE-PLD = N-acyl-phosphatidylethanolamine-specific phospholipase D ; FAAH = fatty acid amide hydrolase ; MAGL = monoacylglycerol lipase ; CB1R = cannabinoid 1 receptor (d'après The Basic Science of Cannabinoids, Alexandra Sideris, 2024).....	33
Figure 7 : Flowchart.....	39
Figure 8 : Délai entre les deux scores SF12 pour chaque patient (en mois).....	41
Figure 9 : Évolution du SF12-PS patient par patient. Les patients en vert sont ceux dont le score PS a augmenté d'au moins 10%......	42
Figure 10 : Évolution du score SF12-MS patient par patient. Les patients en vert sont ceux dont le score SF12-MS a augmenté d'au moins 10%......	43
Figure 11 : Évolution globale du SF12-PS.....	43
Figure 12 : Évolution globale du SF12-MS.....	44
Figure 13 : Évolution de l'échelle de douleur EVS.	44
Figure 14 : Évolution du score DN4 patient par patient.....	45
Figure 15 : Évolution de la prescription de traitements.....	46

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population de patients	40
Tableau 2 : Valeurs descriptives des différents scores effectués. Moyenne (DS)	42
Tableau 3 : Évolution de l'EVS	45
Tableau 4 : Évolution du DN4	46

Introduction

La douleur chronique neuropathique est fréquente dans la population générale et source d'inconfort important.

Cette thèse a pour but de rappeler la physiologie de la douleur, particulièrement le rôle du système endocannabinoïde, et d'évaluer l'évolution de la qualité de vie à l'aide du score SF-12 chez les patients traités par dronabinol dans les douleurs chroniques neuropathiques, chez une cohorte de patients suivis au CHU de Limoges.

I. Généralités

I.1. La douleur

I.1.1. Définition

Selon René Descartes, la douleur n'est ni plus ni moins qu'un système d'alarme, dont la seule fonction est de signaler une lésion corporelle. D'après la définition de l'International Association for the Study of Pain, celle qui fût adoptée par l'OMS en 1986, la douleur est « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes évoquant une telle lésion* ». Une telle définition prend donc en compte la dimension subjective de la douleur. La douleur est un vécu, une expérience, qui imbrique de nombreux mécanismes qui sont complexes. Elle est propre à chacun, selon son passé, ses antécédents, son éducation, les normes de sa société. (1)

I.1.2. Les types de douleurs

Il existe différents cadres nosologiques de douleur, correspondant à des mécanismes distincts (1) :

- Nociceptives : elle correspond à une atteinte tissulaire locale, qu'elle soit mécanique et/ou inflammatoire.
- Neuropathiques : elles sont la conséquence d'une lésion du système nerveux central ou périphérique.
- Dysfonctionnelles : dues à un dysfonctionnement des contrôles modulateurs de la douleur, au niveau central cérébral ou périphérique, sans qu'il n'existe de lésion tissulaire objectivable.
- Mixtes : elles résultent d'une pathologie associant à la fois une composante nociceptive et neuropathique.

I.1.3. Les composantes de la douleur

La douleur est donc une expérience multidimensionnelle. Outre sa cause et son mécanisme, il est nécessaire d'évaluer son retentissement sur la qualité de vie, le contexte psychologique et social. Elle varie selon quatre composantes (1) :

- Sensitive : cette composante a la valeur d'alerte, elle correspond à la durée, l'intensité, la localisation, la qualité de la douleur
- Affective et émotionnelle : c'est ce qui fait que la douleur est une expérience désagréable. Cette composante peut être modulée par des états émotionnels (anxiété, dépression,...)
- Cognitive : c'est tout ce qui donne sens, interprétation, valeur à la douleur, et est susceptible d'influencer les comportements de la personne
- Comportementale : c'est l'ensemble des manifestations verbales et non verbales chez le sujet en réaction à la douleur

I.1.4. Le cadre temporel

On peut distinguer deux types de douleurs selon un cadre temporel (1):

- Douleur aiguë : c'est un signal d'alarme, utile à l'organisme. Elle est souvent unifactorielle.

- Douleur chronique : c'est une douleur qui dure plus de 3 mois. Elle n'est plus un symptôme mais une véritable maladie. Elle peut être due à une maladie évolutive (souvent un cancer), ou séquellaire en lien avec une maladie peu ou pas évolutive (lésion post traumatique, lésion nerveuse, douleur secondaire à un AVC,...). Cette douleur perd de son utilité physiologique, elle est destructrice pour l'individu. Elle est multifactorielle avec des facteurs d'entretien psychologiques, sociaux et culturels, et des conséquences physiques, morales et sociales.

I.1.5. Physiologie de la douleur

I.1.5.1. Les étapes de la douleur

Il existe quatre grandes étapes entre la perception d'un stimulus nociceptif et la sensation de la douleur : (2)

- La transduction : c'est la transformation d'un stimulus, qu'il soit mécanique, thermique ou chimique, en influx nerveux. Cette étape implique des canaux ioniques voltage dépendants qui vont dépolariser les terminaisons nerveuses libres des nocicepteurs et entraîner la génération et la propagation de l'influx nerveux par des potentiels d'action. Un nocicepteur est un neurone qui répond de façon sélective aux stimuli engendrés par les lésions tissulaires.
- La transmission : cela fait référence au passage de l'influx nerveux depuis la périphérie jusqu'au cortex cérébral. L'influx nerveux passe donc de la périphérie à la moelle, emprunte ensuite la voie spinothalamique pour atteindre le thalamus, puis va du thalamus au cortex.
- La modulation : ce sont les mécanismes qui permettent de moduler le message douloureux le long de son trajet durant sa transmission, tant au niveau central que spinal. Anatomiquement il existe des voies inhibitrices descendantes de la douleur, provenant du tronc cérébral et atteignant la moelle épinière, plus précisément la corne dorsale. Ces contrôles inhibiteurs impliquent les voies noradrénergiques, sérotoninergiques et enképhalinergiques. Cependant, la modulation peut intervenir à toutes les étapes de la transmission.
- La perception : cette étape finale est l'intégration du message nociceptif en message conscient, subjectif, au niveau du cortex cérébral. La nature de ce message conscient est basée sur l'ensemble des expériences antérieures et des émotions d'un individu. C'est au niveau du cortex cérébral que les composantes affectives, émotionnelles de la douleur apparaissent.

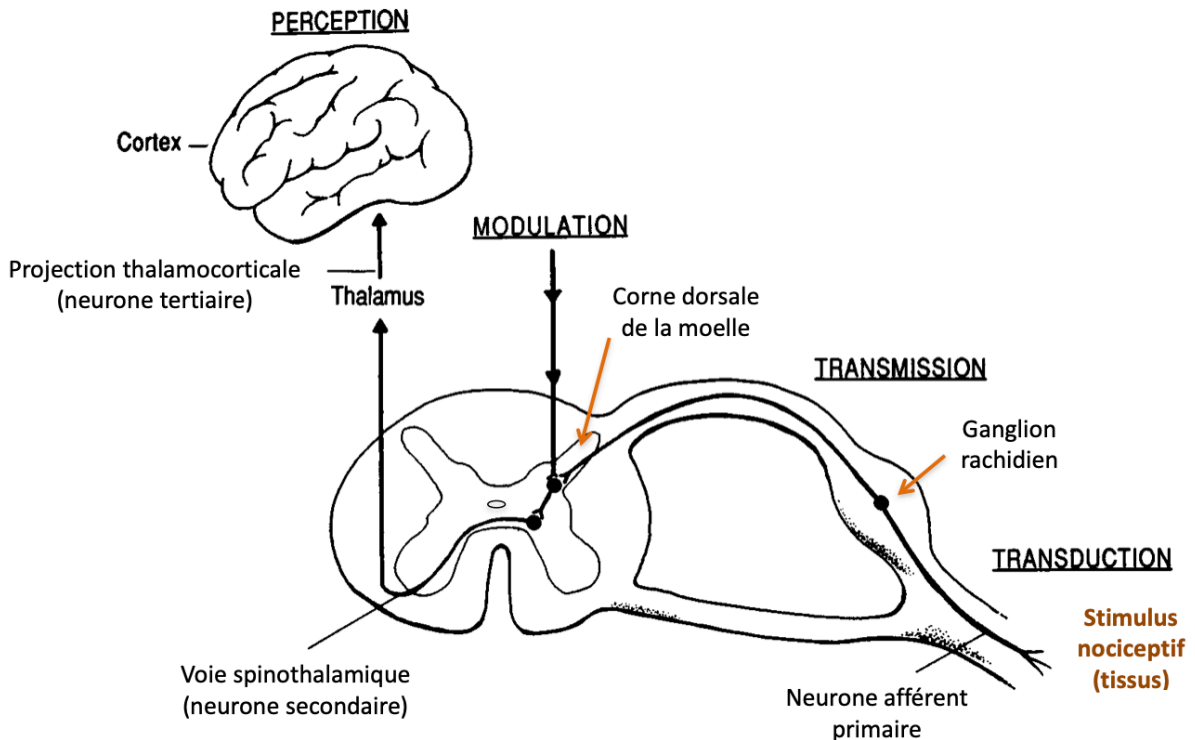


Figure 1 : Les étapes de la douleur (d'après Pierre Beaulieu, département d'anesthésiologie et de médecine de la douleur, Université de Montréal, 2023)

La nociception est donc l'activation physiologique des voies neuronales de la douleur par des stimuli (chimique, thermique, mécaniques,...) engendrant des dommages tissulaires. Ce sont les trois premières étapes. La douleur quant à elle fait référence à la conscience, à l'expérience subjective de la perception d'une sensation désagréable que la personne appelle douleur, c'est la dernière étape, celle de la perception. (3)

I.1.5.2. De la périphérie à la moelle

La naissance du message douloureux se fait par le biais d'un stimulus nociceptif qui va activer un neurone répondant de manière spécifique à la douleur, appelé nocicepteur. Ces nocicepteurs, aussi appelés protoneurones primaires, envoient des terminaisons nerveuses libres sur toute la surface du corps mais aussi dans les tendons, les muscles, les viscères. C'est au niveau de ces terminaisons nerveuses libres que sont captés les stimuli nociceptifs.

Ces nocicepteurs comprennent plusieurs types de fibres nerveuses. Les fibres nerveuses jouant un rôle directement ou indirectement dans la douleur sont aux nombres de trois : les fibres ADelta, les fibres C et les fibres ABeta. Les fibres ADelta sont des fibres de petit calibre myélinisées. Elles sont de conduction rapide et interviennent dans la première douleur, aiguë et localisée. Les fibres C sont non myélinisées, de conduction plus lente, et sont impliquées dans la seconde douleur, sourde et mal localisée. Les fibres ABeta sont des fibres myélinisées de gros calibre. Dans des conditions normales elles assurent la conduction d'afférences non nociceptives comme le toucher et la pression. Leur stimulation ne produit pas de douleur. En revanche, dans certaines conditions pathologiques de sensibilisation du système nerveux central, comme dans les douleurs neuropathiques, elles participent à la modulation et la genèse de la douleur. (2)

Sous l'effet du stimulus, la terminaison nerveuse libre se dépolairise, activant ainsi des canaux sodiques voltage-dépendant, permettant la génération et la propagation de potentiels d'action afin de conduire l'information sensorielle : c'est la transduction.

Le message nociceptif chemine le long du nocicepteur, ou neurone afférent primaire, passe par son corps cellulaire situé dans le ganglion rachidien de la moelle épinière, puis remonte le long de l'axone pour faire synapse au niveau de la corne dorsale de la moelle avec les neurones secondaires (spinothalamiques).

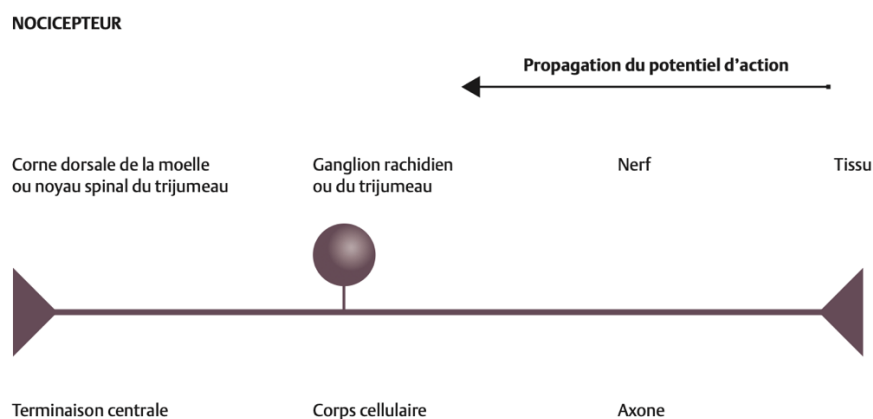


Figure 2 : Schéma d'un nocicepteur périphérique ou neurone afférent primaire (modifiée d'après Bernard et Villanueva, 2009)

A cet endroit, le potentiel d'action provoque l'entrée de calcium dans le neurone afférent primaire, via des canaux calciques voltage dépendants, permettant la libération de neurotransmetteurs contenus dans des vésicules pré-synaptiques, vers la fente synaptique. Les neurotransmetteurs iront activer les neurones spinothalamiques, qui eux, transmettrons l'information jusqu'au thalamus. Au niveau spinal, s'effectue une modulation de l'influx nerveux. Ce phénomène fait intervenir les voies descendantes inhibitrices de la douleur provenant du tronc cérébral, les interneurons excitateurs ou inhibiteurs (glutamatergiques ou gabaergiques par exemple), ou les cellules de la microglie.

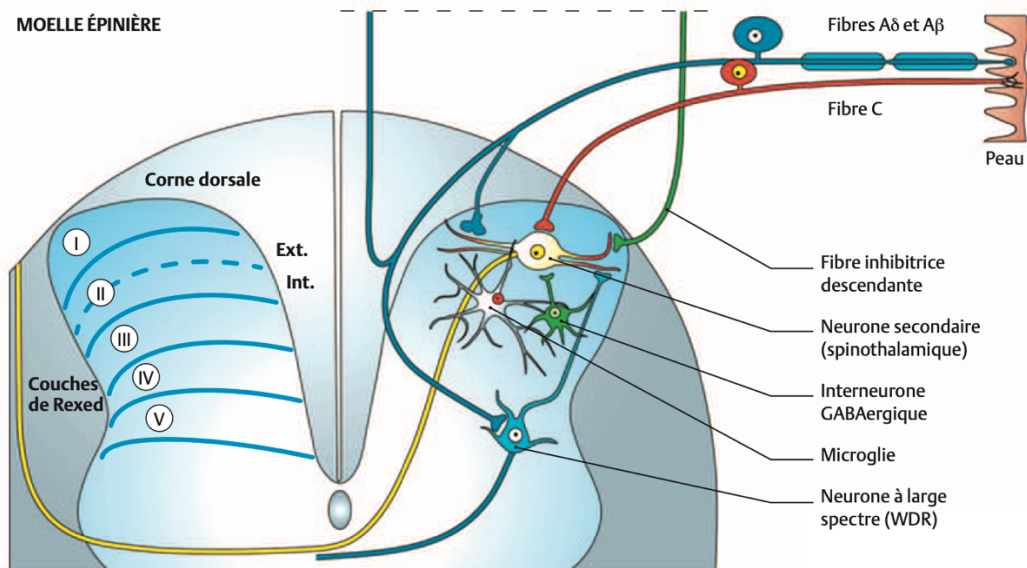


Figure 3 : La modulation de la douleur dans la corne dorsale de la moelle (modifié d'après Baron et al., 2010)

I.1.5.3. De la moelle au cerveau

La corne dorsale est une sorte d'autoroute qui assure la transmission de l'information douloureuse vers l'encéphale. (4) Les neurones spinothalamiques se projettent ensuite au cerveau, principalement au thalamus, essentiellement via le faisceau spino-thalamique (5).

Au niveau thalamique, les neurones secondaires font un dernier relai avec le neurone tertiaire, ou thalamo-cortical, qui projette les informations nociceptives aux différentes régions du cortex somatosensoriel. (6) Le cortex est l'endroit où la perception de la douleur (intensité, durée, localisation) est intégrée. (3) C'est également ici, et notamment au niveau du cortex cingulaire antérieur et de l'insula que naissent les composantes affectives et émotionnelles de la douleur. (2)

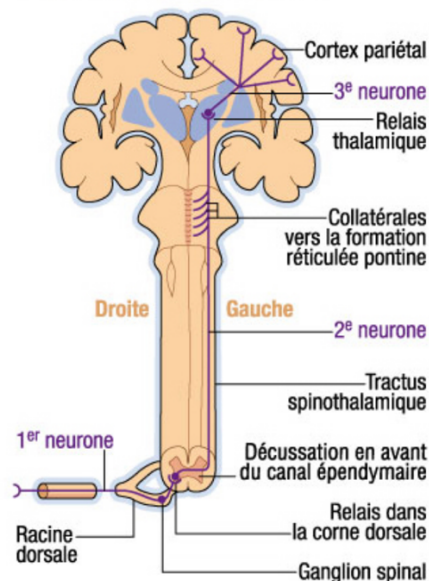


Figure 4 : Le tractus spinothalamique (d'après Le Livre de Sémiologie Médicale, 2012)

I.2. La douleur chronique neuropathique

I.2.1. Définition

Comme expliqué précédemment, la douleur chronique est une douleur qui dure depuis plus de trois mois.

La douleur neuropathique est définie par une douleur causée par une lésion ou une maladie du système somatosensitif. (7)

Il est possible de classer les douleurs neuropathiques selon que la lésion touche le système nerveux central ou périphérique : (8)

- Atteintes du système nerveux périphérique : elles comprennent les douleurs de membres fantôme, les lésions nerveuses post traumatiques, les neuropathies diabétiques, vasculaires ou post herpétiques.
- Atteintes du système nerveux central : les accidents vasculaires cérébraux, la sclérose en plaque, la maladie de Parkinson, les myélites inflammatoires ou infectieuses, mais aussi les douleurs en lien avec une épilepsie.

I.2.2. Physiopathologie

La composante essentielle au développement d'une douleur neuropathique est la présence d'une lésion des voies afférentes de la douleur. Cette douleur se manifeste par divers symptômes allant de l'hypoesthésie (diminution de la perception d'un stimulus) à l'hyperesthésie (augmentation de la perception d'un stimulus), l'allodynie (douleur produite par un stimulus non douloureux), l'hyperalgésie (réponse exagérée à un stimulus douloureux), ou la dysesthésie (sensation anormale, déplaisante mais non douloureuse). La douleur neuropathique peut être provoquée par un stimulus ou spontanée. Il n'y a pas un mais plusieurs mécanismes qui conduisent à l'apparition d'une douleur neuropathique. Ceux-ci sont encore mal compris. Plusieurs mécanismes peuvent être présents chez un même patient, et diverses maladies peuvent générer une douleur neuropathique selon le même mécanisme : (8) (2)

- Décharges spontanées et ectopiques même en l'absence de stimuli avec la mise en jeu de certains canaux ioniques qui sont surexprimés, notamment sodiques. Cette hyperexcitabilité va sensibiliser et impliquer dans la nociception les fibres ABeta, qui normalement ne transmettent pas la douleur. C'est le cas dans les douleurs de membre fantôme (9), dans les neurinomes ou les neuropathies diabétiques (10).
- Modifications métaboliques au niveau du corps cellulaire de certains protoneurons primaires avec la synthèse et la libération de neuropeptides impliqués dans la douleur.
- Conduction par court-circuit entre les fibres de gros calibres ABeta et celles de petit calibre ADelta et C. Une stimulation des fibres ABeta du toucher par un stimulus non nociceptif va entraîner une douleur en excitant les fibres ADelta et C par l'intermédiaire de ce court-circuit. C'est le phénomène d'allodynie. (11)
- Transformations phénotypiques des fibres A Beta, impliquées dans le toucher, qui pourraient se comporter comme des fibres nociceptives et synthétiser des neuromédiateurs pronociceptifs. (12)

- Phénomène de sensibilisation centrale : les nocicepteurs vont libérer de manière anarchique des acides aminés excitateurs comme le glutamate, de la substance P et du BDNF (brain-derived neurotrophic factor) dans la corne dorsale de la moelle, entraînant des modifications au niveau de la synapse protoneurone-deutoneurone avec une phosphorylation des récepteurs NMDA, ou une surexpression de canaux sodiques voltage dépendant. Ceci entraîne une hyperexcitabilité des neurones spinothalamiques qui voient leur seuil d'activation par les protoneurones abaissé. On appelle également cela le phénomène de wind up.
- Altération des systèmes de modulation de la douleur avec une diminution de la concentration en neuromédiateurs inhibiteurs dans la corne dorsale de la moelle.
- Activation des cellules gliales par des mécanismes immunitaires et qui pourraient participer à l'hyperexcitabilité des nocicepteurs.

I.2.3. Diagnostic

La douleur chronique doit être évoquée lors de la présence d'une douleur depuis plus de trois mois, avec une résistance à l'analyse clinique et à un traitement bien conduit et suivi, ainsi qu'en la présence d'une composante anxieuse, dépressive, ou d'autres manifestations psychologiques. (13)

Le principal outil diagnostique des douleurs neuropathiques, validé dans de nombreuses études, est le score DN4. Un score supérieur ou égal à 4 sur 10 au DN4 est évocateur d'une douleur neuropathique avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 89%. (14)

I.2.4. Les traitements

Le traitement de la douleur neuropathique relève d'un vrai challenge. De nombreux patients ne sont pas suffisamment soulagés par les traitements proposés. Les médicaments utilisés ont une efficacité variable d'un patient à un autre et selon l'origine de la douleur neuropathique. Cette difficulté peut s'expliquer par la multiplicité des mécanismes impliqués dans la genèse de cette douleur et la fréquence élevée des facteurs émotionnels et psychologiques dans la douleur chronique.

Les dernières recommandations suggèrent d'utiliser en première intention la gabapentine, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ou les antidépresseurs tricycliques. (15) (16) (17). Dans les douleurs neuropathiques localisées, il peut être également utilisé en première intention les emplâtres de lidocaïne, mais aussi les TENS (neurostimulation électrique transcutanée).

En seconde ligne peuvent être prescrits la prégabaline, le tramadol, ou une association d'antidépresseurs avec des gabapentinoïdes.

En troisième ligne peuvent être utilisés des opioïdes forts, seuls ou en association.

I.2.4.1. Gabapentine

Elle agit au niveau de la fente synaptique entre le protoneurone et le deutoneurone, dans la corne dorsale de la moelle, en se liant à des canaux calciques au niveau de la terminaison axonale du neurone présynaptique (le nocicepteur). L'ouverture de ces canaux calciques est indispensable pour permettre la libération des neurotransmetteurs pro-nociceptifs par le neurone pré-synaptique. En se liant à ces canaux calciques, la gabapentine les bloque et diminue la libération des neurotransmetteurs pro-nociceptifs, diminuant ainsi leur

concentration dans la corne dorsale. Ces neurotransmetteurs sont notamment le glutamate et la substance P. (8) La prégabaline agit de manière sensiblement similaire.

I.2.4.2. Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et les antidépresseurs tricycliques

La duloxétine et la venlafaxine font partie de cette classe thérapeutique. En France, seule la duloxétine a l'AMM pour les douleurs neuropathiques. Ces médicaments agissent en augmentant la concentration en sérotonine et noradrénaline dans la corne dorsale de la moelle. Ces deux neurotransmetteurs sont sécrétés à cet endroit par les neurones des voies inhibitrices descendantes de la douleur. Le pouvoir de rétrocontrôle de la douleur est ainsi renforcé. L'effet analgésique est indépendant de l'effet antidépresseur, mais cet effet antidépresseur pourrait avoir un intérêt dans la douleur chronique en raison des fréquentes comorbidités anxieuses, dépressives, retrouvées en parallèle de la douleur chronique. Les antidépresseurs tricycliques agissent sensiblement de la même manière mais sont théoriquement moins bien tolérés, avec plus d'effets indésirables dose-dépendants en raison d'un effet anticholinergique. (8)

I.2.4.3. Emplâtre de lidocaïne

Ils agissent au niveau des terminaisons nerveuses libres des nocicepteurs. Ils se collent sur la peau à l'endroit où la douleur est présente. La lidocaïne provoque un blocage intracellulaire réversible de la conduction nerveuse en bloquant les canaux sodiques voltage dépendants. La forme non ionisée (diffusible) de la molécule pénètre dans la cellule nerveuse, puis se transforme ensuite en forme ionisée (active) et va enfin bloquer le canal sodique. Ainsi, le potentiel d'action ne peut pas se propager le long du nocicepteur. (18) Très efficaces sur la douleur neuropathique, ils n'ont cependant d'AMM que pour les douleurs post-zostériennes.

I.2.4.4. TENS

Le TENS signifie neurostimulation électrique transcutanée. C'est un appareil qui délivre un courant électrique à travers la peau par le biais d'électrodes. Il agit en renforçant l'action de des systèmes de contrôles naturels de la douleur selon deux principes : celui du gate control en atténuant le signal d'agression, et en favorisant la production d'endorphines, molécules endogènes anti-douleurs. (19) Le principe du gate control repose sur la théorie selon laquelle la stimulation des grosses fibres myélinisées ABeta (pression et toucher) bloque les petites fibres nociceptives ADelta et C par le recrutement d'interneurones inhibiteurs dans la corne dorsale de la moelle.

I.2.4.5. Tramadol

C'est un agoniste des récepteurs opioïdes mu, pré et post-synaptiques, et également un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Il est à l'origine de nombreux effets indésirables et peut être très mal toléré par les patients et ne doit pas être prescrit en première intention. S'il est prescrit il faut également faire attention à un risque de syndrome sérotoninergique s'il est associé à la duloxétine par exemple. (8) Son arrêt peut induire un syndrome de manque.

I.2.4.6. Opiïdes

Ils agissent sur les récepteurs aux opioïdes situés à la fois en présynaptique et en postsynaptique dans la corne dorsale de la moelle. Il existe trois principaux types de

récepteurs aux opiacés : mu, kappa, delta. Tous jouent un rôle dans l'analgésie. Leur répartition dans l'organisme est ubiquitaire : hémisphères cérébraux, cortex limbique, hypothalamus, thalamus, moelle épinière, nerfs périphériques, tout le long des voies de la douleur. Les opioïdes agissent principalement en élevant le seuil de perception de la douleur. Ils ont une action supra-spinal en modifiant la perception de la douleur, et spinale en raison de la présence importante des récepteurs aux opioïdes en pré et post synaptique dans la corne dorsale de la moelle. Au niveau supra-spinal ils renforcent la libération de dopamine par les neurones dopaminergique. Au niveau spinal, sur la terminaison axonale des fibres C et ADelta, les opioïdes vont venir se fixer sur les récepteurs aux opioïdes, entraînant un blocage des canaux calciques voltage dépendant, bloquant ainsi la libération de substance P et de glutamate dans la fente synaptique, limitant ainsi la transmission de l'influx nerveux nociceptif. Au niveau post synaptique, les opioïdes vont ouvrir un canal potassique, permettant au potassium de sortir de la cellule et entraînant une hyperpolarisation du neurone post synaptique, l'empêchant d'être dépolarisé. Les opioïdes renforcent également l'action des voies inhibitrices descendantes de la douleur en leur permettant de libérer davantage de sérotonine et de noradrénaline dans la fente synaptique. (20)

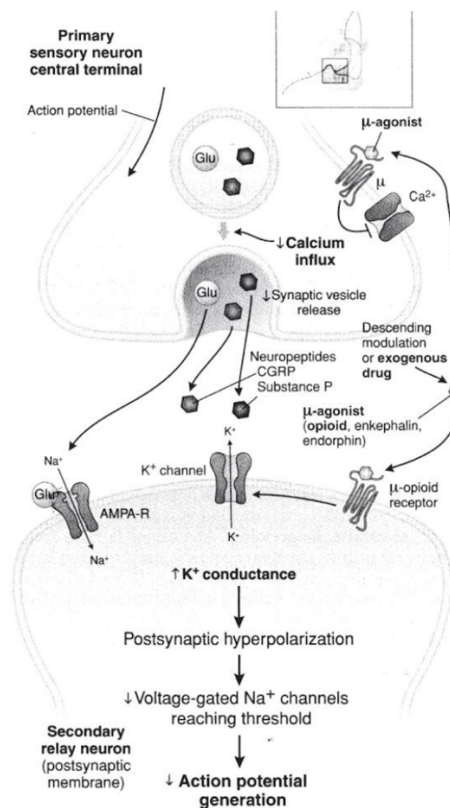


Figure 5 : mécanisme d'action des opioïdes. AMPA-R = alphaamino-3-hydroxy-5methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor ; CGRP = calcitonine gene-related peptide (d'après Forsanari, 2014, p 166)

I.3. Le système endocannabinoïde

I.3.1. Historique

L'usage médical de la plante cannabis sativa remonte à il y a plus de 2000 ans avant notre ère. A cette époque elle est décrite dans la pharmacopée chinoise comme pouvant soulager la dysenterie, les crises d'asthme, les nausées et vomissements, ainsi que la douleur. (21) Au début du 20^{ème} siècle la découverte des opioïdes et de l'acide acétylsalicylique réduit peu à peu l'usage du cannabis pour ses vertus thérapeutiques. La plante est ensuite rendue illégale dans de nombreux états puis retirée de la pharmacopée occidentale. Dans les années 60, l'usage du cannabis par la communauté hippie va relancer l'intérêt des scientifiques pour cette plante. En 1964 les deux cannabinoïdes les plus connus sont identifiés : le delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD) (22) (23). Par la suite, la recherche se concentre vers l'identification d'éventuels récepteurs présents dans l'organisme sur lesquels se fixeraient les molécules libérées par la plante. Le premier récepteur aux cannabinoïdes est identifié en 1990 sur des souris puis dans l'organisme humain (24). Il s'agit de CB1 (récepteur cannabinoïde de type 1). Dans les suites il est rapidement identifié un second récepteur : CB2 (récepteur cannabinoïde de type 2). Suite à la découverte de ces récepteurs est émise l'hypothèse qu'il existerait dans notre organisme un véritable système de ligands endogènes. Le premier ligand endocannabinoïde est identifié en 1992 : c'est l'anandamide (25). Le second endocannabinoïde majeur découvert est le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG) trois ans plus tard (26). Depuis quelques années les recherches effectuées concernant le système endocannabinoïde ne cessent de croître, en permettant une meilleure connaissance et suscitant un intérêt fort des cliniciens avec la perspective, l'espoir, de pouvoir traiter certaines pathologies en le ciblant pharmacologiquement.

I.3.2. Mode de signalisation

Le système endocannabinoïde est un système de signalisation lipidique constitué de ligands (les endocannabinoïdes), de leurs récepteurs et des enzymes synthétisant et dégradant les ligands. Il est présent chez tous les vertébrés.

Nous avons vu dans la partie I.5 qu'au niveau de la synapse neuronale, l'arrivée d'un potentiel d'action permet l'entrée de calcium dans le neurone présynaptique par le biais de canaux ioniques voltage dépendants, permettant de libérer par exocytose dans la fente synaptique des neurotransmetteurs stockés dans des vésicules présynaptiques. Ces molécules iront ensuite se lier à des récepteurs situés sur le neurone suivant. Il s'agit d'un mode de communication antérograde.

Les endocannabinoïdes, constitués essentiellement de l'anandamide et du 2-arachidonoylglycérol, n'agissent pas comme les neurotransmetteurs classiques. Il s'agit en effet plus de neuromodulateurs. Du fait de leur nature lipidique ils ne sont pas stockés dans des vésicules pré-synaptiques mais sont synthétisés à la demande au niveau du neurone post-synaptique. Ils agissent de manière rétrograde, à la manière d'un rétrocontrôle négatif, sur le neurone pré-synaptique, qu'il soit excitateur (glutamatergique) ou inhibiteur (gabaergique) (27) L'initiation de leur synthèse est une étape encore non totalement élucidée, mais l'hypothèse la plus couramment retenue est qu'elle est déclenchée par une dépolarisation post-synaptique à la suite d'une entrée de calcium intracellulaire. (28) Ceci entraîne l'hydrolyse de leurs précurseurs phospholipidiques membranaires par différentes enzymes. La phospholipase D (PLD) hydrolyse le lipide membranaire N-arachidonoylphosphatidyléthanolamine (NAPE) pour

former l'anandamide (AEA). La diacylglycerol lipase (DAGL) hydrolyse le lipide membranaire diacylglycerol pour former le 2-AG. (29) (30) (31)

Les endocannabinoïdes diffusent ensuite librement à travers la membrane cellulaire jusque dans la fente synaptique, puis viennent à contre-courant se fixer aux récepteurs cannabinoïdes situés sur la terminaison axonale du neurone pré synaptique. (27) Ils sont ensuite dégradés localement par deux enzymes principales : la « Fatty Acid Amide Hydroxylase » (FAAH) et la « MonoAcylGlycerol Lipase » (MAGL). L'activation du récepteur cannabinoïde va aboutir à l'inhibition de l'adénylate cyclase, l'augmentation de l'activité des protéines kinases activées par les agents mitogènes (MAP kinases), la fermeture du canal calcique voltage dépendant et l'ouverture de canaux potassiques rectifiants. Tout cela abouti à une régulation de l'expression de plusieurs gènes, une hyperpolarisation du neurone présynaptique, une réduction de la libération des neurotransmetteurs, une réduction de la durée du potentiel d'action et de la fréquence de décharge neuronale. (30) (32)

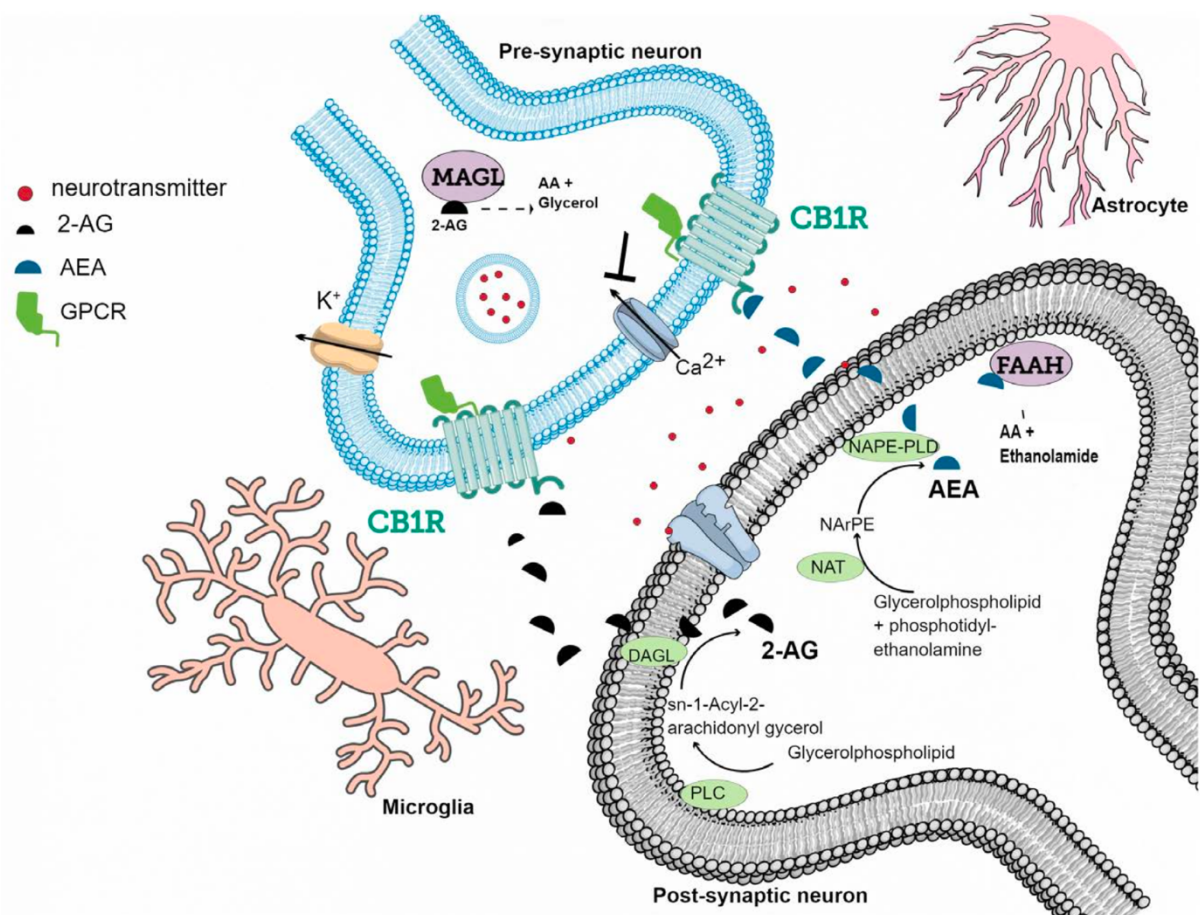


Figure 6 : Le système endocannabinoïde au niveau de la synapse neuronale. AEA = anandamide ; 2-AG = 2-arachidonoylglycerol ; PLC = phospholipase C ; DAGL = diacylglycerol lipase alpha ; NAT = N-acyltransferase ; NAPE-PLD = N-acyl-phosphatidylethanolamine-specific phospholipase D ; FAAH = fatty acid amide hydrolase ; MAGL = monoacylglycerol lipase ; CB1R = cannabinoïd 1 receptor (d'après The Basic Science of Cannabinoids, Alexandra Sideris, 2024)

Les récepteurs cannabinoïdes sont présents sur des neurones gabaergiques, glutamatergiques, sérotoninergiques, noradrénergiques, dopaminergiques et également sur

des tissus du système immunitaire. (33) (34) On comprend donc que le système endocannabinoïde régule la libération de nombreux neurotransmetteurs et joue un rôle dans les processus anti-inflammatoires.

I.3.3. Localisation des récepteurs

Les récepteurs aux cannabinoïdes sont des récepteurs couplés aux protéines G. On en distingue deux : CB1 et CB2. CB1 est ubiquitaire dans l'organisme. Il est présent à la fois dans le système nerveux central où il est l'un des récepteurs dont le taux d'expression est le plus élevé, et en périphérie. Sa densité est quasiment équivalente à celle des récepteurs au GABA ou des récepteurs au glutamate. (28) Il est responsable des effets psychotropes du fait de sa localisation dans le cerveau : cortex cérébral, amygdale, hippocampe, cervelet, striatum, ganglions de la base. Ce sont des zones impliquées dans les émotions, la cognition, la mémoire, la motricité.

Il se trouve également le long des voies de la douleur : thalamus, ganglions des racines dorsales où sont contenus les noyaux des nocicepteurs, terminaison axonale des fibres afférentes primaires dans la corne dorsale, interneurons de la corne dorsale où ils inhibent la libération de neurotransmetteurs. (35) (36) (37) (38) Ceci permet d'expliquer les effets antinociceptifs attribués aux endocannabinoïdes.

En périphérie on le retrouve sur les muscles, le tissu adipeux, le foie, les poumons ou encore le cœur où il joue un rôle dans la régulation de la pression artérielle avec des effets inotropes négatifs et vasodilatateurs. (39) (40)

CB2, lui, est présent dans les tissus en lien avec le système immunitaire. On le trouve en périphérie (rate, thymus, lymphocytes, macrophages) mais aussi dans le système nerveux central sur les cellules de la microglie. (41) (42) Il est impliqué dans les processus anti inflammatoires attribués aux cannabinoïdes. (41)

I.3.4. Une pharmacologie complexe

Les cannabinoïdes sont par définitions toutes les molécules ayant une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes. On distingue les endocannabinoïdes dont nous avons précédemment parlé, les phytocannabinoïdes issus de la plante, et les cannabinoïdes synthétiques dont le dronabinol fait partie puisqu'il s'agit de delta-9-tetrahydrocannabinol synthétique. La présence ubiquitaire des récepteurs explique la multiplicité d'effets produits par le système endocannabinoïde, mais les nombreuses différences entre tous les cannabinoïdes également puisque certains sont agonistes complets, partiels, ou antagonistes. Certains se fixent sur CB1 et CB2, d'autres sur un seul récepteur.

L'anandamide par exemple, possède une forte affinité pour CB1 mais est agoniste partiel, alors que le 2-AG a une affinité plus faible pour CB1 mais est agoniste complet. Le phytocannabinoïde THC, lui, est agoniste partiel de CB1 et de CB2. Le cannabidiol est quant à lui antagoniste pour CB2 et agit comme un modulateur allostérique négatif sur CB1, menant à d'autres effets pouvant être intéressants en clinique. Le dronabinol est un delta-9-tetrahydrocannabinol synthétique et agit de la même manière que le THC issu de la plante. (39) (43) (44) (45)

Dans la plante cannabis sativa, on dénombre pas moins d'une centaine de cannabinoïdes différents, dont certains n'ont pas encore été caractérisés, et dont la proportion change en fonction des espèces et de la provenance du cannabis.

Toutes ces notions permettent de se rendre compte de l'immense complexité de ce système et de la multitude d'options pharmacologiques possibles de celui-ci.

I.3.5. Intérêt en thérapeutique

La localisation des récepteurs aux cannabinoïdes le long des voies de la douleur et dans les tissus du système immunitaire ouvre le champ à une large panoplie d'éventuelles interventions pharmacologiques à leur niveau afin d'obtenir des effets thérapeutiques, que ce soit dans des maladies inflammatoires ou dans la douleur chronique neuropathique par exemple.

Plusieurs études pharmacologiques sur des modèles animaux, utilisant différentes molécules à des sites d'injections spécifiques ont permis de comprendre que le système endocannabinoïde module la douleur à la fois au niveau du système nerveux central et périphérique. (46) (47)

Au niveau central les endocannabinoïdes régulent la douleur en intervenant essentiellement au niveau du thalamus (48). Ils jouent un rôle également au niveau de l'amygdale où ils modifient l'interprétation de la douleur. (49) Ils participent également à l'activation des voies descendantes inhibitrices de la douleur. (50) Dans les cellules de la microglie, l'expression de CB2 est augmentée lors de certaines situations pathologiques comme les maladies inflammatoires ou les douleurs neuropathiques (51) (52) (53). L'activation de CB2 est capable de diminuer la libération de cytokines pro inflammatoires comme l'interferon gamma ou le TNF alpha. (41) (54) Ceci pourrait avoir un intérêt en thérapeutique, dans les maladies inflammatoires par exemple.

Au niveau périphérique, l'activation des récepteurs CB1 présents sur les nocicepteurs diminue la libération des neuromédiateurs pro nociceptifs. (55) (56) (57)

Le système endocannabinoïde est de plus en plus ciblé dans de nombreuses indications. On peut citer par exemple la spasticité en lien avec une maladie neurologique, les nausées et troubles de l'appétit chez les malades subissant des chimiothérapies, les dystonie, l'épilepsie, le syndrome de l'intestin irritable, la maladie de Parkinson, l'anxiété ou la dépression. Dans la douleur chronique, une récente méta-analyse datant de 2022 de Bilbao et all. retrouve un effet bénéfique du Dronabinol, médicament à base de THC synthétique, comparé à un placebo. (58)

Tout ceci amène à un foisonnement de nouvelles études et publications depuis quelques années étudiant le système endocannabinoïde et les différentes interventions pharmacologiques possibles sur celui-ci.

Malgré les données expérimentales en faveur des cannabinoïdes, en pratique cependant, l'intérêt des cannabinoïdes naturels ou de synthèse reste sujet à controverse. Si les études pragmatiques souvent rétrospectives retrouvent un effet bénéfique de leur prescription, les études randomisées sont pour la plupart négatives. Cette discordance explique que les cannabinoïdes naturels font l'objet actuellement d'une phase d'expérimentation réservée aux prescripteurs des centres de douleur et la prescription de dronabinol, cannabinoïde de synthèse, soit encadrée par une autorisation transitoire d'utilisation par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

Par ailleurs, la majorité des études ne s'intéresse qu'à l'effet de ces médicaments d'une part sur les niveaux douloureux et non la qualité de vie et d'autre part pendant une durée de prescription limitée. C'est la raison pour laquelle, une étude pragmatique évaluant la qualité de vie après prescription prolongée de dronabinol a été menée dans l'unité fonctionnelle

« évaluation et traitement de la douleur périopératoire » du service d'Anesthésie-Réanimation au CHU de Limoges.

II. L'étude

II.1. Introduction

Une très grande partie de la population générale souffre de douleur chronique. En France, d'après la plus large étude réalisée sur le sujet, l'enquête STOPNET, c'est 31,7% de la population française qui en souffre dont 20% avec une intensité élevée, cotée à une EVA (Échelle Visuelle Analogique) supérieure ou égal à 4 sur 10 (59)(60). La douleur chronique dure en moyenne 5,7 ans. Sa prévalence augmente avec l'âge, surtout à partir de 65 ans. En effet elle touche 50% des personnes âgées de 65 ans et plus vivant à domicile et 80% des personnes âgées en fin de vie (12)(60). La douleur chronique est une véritable maladie. Elle est à l'origine de handicap et d'altération majeure de la qualité de vie. Deux patients sur trois sont directement handicapés par la douleur dans leurs activités hors du domicile, leur sommeil, leurs activités physiques, leurs relations sociales et familiales. Un patient douloureux sur deux se sent épuisé en permanence et éprouve des difficultés à mener une vie sociale normale (61). Les répercussions physiques sont importantes mais également les répercussions psychiques et émotionnelles. Deux patients sur trois se sentent anxieux ou déprimés en raison de leur douleur chronique (62).

Concernant les douleurs neuropathiques, c'est 6,9% de la population française qui en souffre, avec une intensité modérée à sévère (> ou = 4/10) dans près de 75% des cas. Les femmes sont plus touchées que les hommes, la prévalence est deux fois plus élevée chez les ouvriers et les agriculteurs par rapport aux cadres et il existe un pic de prévalence entre 50 et 64 ans (59).

La douleur chronique a également un impact socio-économique important avec un surcoût direct médical annuel estimé à environ 1,163 milliards d'euros. En effet les arrêts de travail sont plus fréquents chez les patients douloureux chroniques que dans la population générale. La consommation de soins est également plus importante avec un nombre plus élevé de consultations chez le médecin.

La douleur chronique, particulièrement neuropathique car de durée d'évolution plus longue et d'intensité plus élevée est plus difficile à traiter. C'est donc un enjeu majeur de santé publique. Une prise en charge plus précoce et plus efficace permettrait de mieux traiter les patients et de réduire les coûts. (63) (64)

Les nouvelles recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), écrites en partenariat avec la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD), préconisent que l'amélioration de la qualité de vie doit être un objectif majeur à atteindre dans le traitement des patients souffrants de douleurs chroniques. (65) Or les différentes thérapeutiques disponibles ne suffisent pas toujours à soulager les patients. On estime que 70% des patients en souffrant ne reçoivent pas un traitement approprié. (1)(65) C'est pourquoi il est nécessaire de poursuivre les recherches et de s'intéresser à d'autres actions pharmacologiques possibles, utilisant d'autres voies de modulation de la douleur.

En ce sens nous avons voulu nous intéresser au Dronabinol et son impact sur la qualité de vie chez des patients souffrants de douleurs chroniques neuropathiques.

Le Dronabinol est du delta-9-tetrahydrocannabinol synthétique, il agit donc comme agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. En France il dispose d'une autorisation transitoire d'utilisation (ATU) dans les douleurs neuropathiques centrales et périphériques résistantes à un traitement de première ou deuxième ligne bien conduit. Sa prescription est

réservée aux médecins exerçant dans un centre anti-douleur. Il s'agit d'un médicament sous forme de capsule molle à avaler, contenant 2,5 mg de dronabinol. La posologie initiale recommandée est de 2,5 mg deux fois par jour. (45) (66) (67) (68)

L'objectif principal de cette étude est d'étudier l'impact sur la qualité de vie de l'usage du Dronabinol dans une cohorte de patients souffrants de douleurs chroniques neuropathiques. Les objectifs secondaires sont d'étudier l'évolution des niveaux douloureux.

II.2. Matériel et méthodes

Cette étude observationnelle rétrospective et monocentrique s'est intéressée à une cohorte de patients traités dans le service d'Anesthésie-Réanimation Médecine Péri-Opératoire au CHU de Limoges de 2019 à juillet 2024. Étaient inclus les patients adultes bénéficiant d'une prescription de dronabinol et ne s'opposants pas à l'utilisation de leurs données médicales. Étaient exclus les patients pour lesquels une évaluation de la qualité de vie avant et pendant la prescription de dronabinol était absente. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients ayant une amélioration de leur qualité de vie évaluée avec un score SF-12, visible en annexe 1. Les critères secondaires d'évaluation étaient l'évolution des niveaux douloureux et du caractère neuropathique de la douleur. L'évolution de la qualité de vie était mesurée à l'aide de la réalisation de deux scores SF-12. Le premier score était effectué avant la prescription de Dronabinol, le second utilisé pour l'étude était le dernier disponible alors que le patient prenait le Dronabinol. Les patients répondeurs étaient définis par ceux dont la variation du score SF-12 performans status (SF12-PS) ou mental status (SF12-MS) était $\geq 10\%$. Parallèlement à la réalisation de chaque SF-12 était effectuée une évaluation de la douleur à l'aide d'une échelle verbale simple notée de 0 à 10 ainsi qu'à l'aide du score Douleur Neuropathique 4 (DN4) noté de 0 à 10 (annexe 2). Le nombre de traitements pris et leur classe pharmacologique avant et lors de la dernière évaluation de qualité de vie ont été colligés.

ANALYSES STATISTIQUES

La distribution normale des différentes valeurs des scores SF12, EVS et DN4 a été évaluée avec un test de Shapiro Wilk. Le pourcentage de patients présentant une amélioration de leur qualité de leur score SF-12 a été déterminé en sélectionnant les patients ayant une augmentation d'au moins 10% de leur score. Les données paramétriques ont été analysés par test T de Student pour mesures appariées afin de comparer l'évolution des scores SF12, EVS et DN4 effectués. Les résultats sont exprimés en pourcentage pour le critère d'évaluation principal et en moyenne (déviation standard) ou médiane (rang interquartile 25-75%) selon la normalité et la répartition des valeurs.

II.3. Résultats

Sur les 31 patients ayant bénéficié de prescription de Dronabinol, 17 ont été sélectionnés pour l'étude. Le flowchart est présenté dans la figure 7. Les données cliniques des patients sont montrées dans le tableau 1.

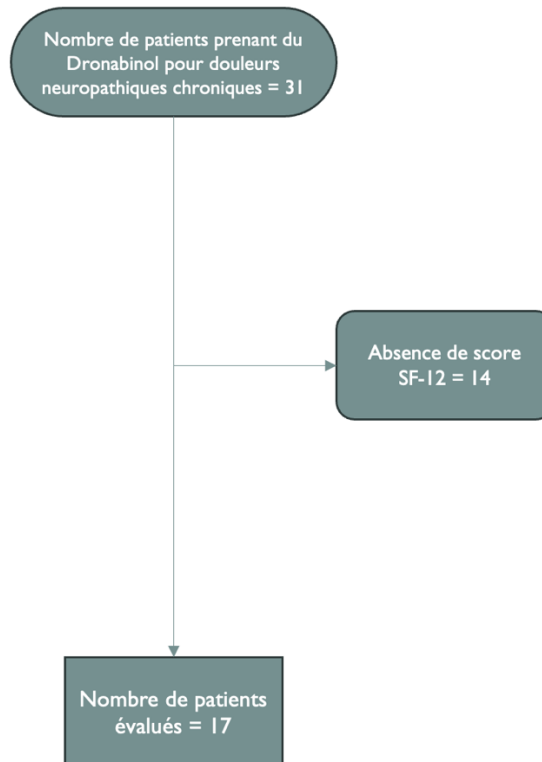


Figure 7 : Flowchart

La plupart des patients avaient plus de 50 ans (âge moyen 52 ans (10,5 ans)) et la 59% avaient un IMC normal entre 18,5 et 25 (10 patients).

Les étiologies les plus fréquentes de douleurs neuropathiques étaient d'origine périphérique (15 patients, 89%) dues soit à une lésion nerveuse post traumatique ou post chirurgicale (8 patients, 47%). Les deux étiologies centrales concernaient une tétraparésie post traumatique et une syringomyélie post traumatique.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population de patients

Patients (n = 17)	
Sexe, H/F	7/10
Age, années	
30-49	6
50-69	10
> ou = 70	1
Étiologie	
Lésion nerveuse post traumatique	4
Lésion nerveuse post chirurgicale	4
Vasculaire	1
Infectieuse	1
Algodystrophie	3
Syringomyélie	1
Canal lombaire étroit	1
Brulure	1
Tétraparésie post traumatique	1
IMC	
18,5 – 24,9	10
25 – 29,9	1
30 – 34,9	1
35 – 39,9	5

Le délai médian entre les deux scores SF-12 effectués était de 16 mois (8 - 36). Les résultats des différents scores effectués sont présentés dans le tableau 2. La durée entre les deux scores SF12 pouvait être très variable, de trois mois pour la période la plus courte, jusqu'à 45 mois pour la période la plus longue.

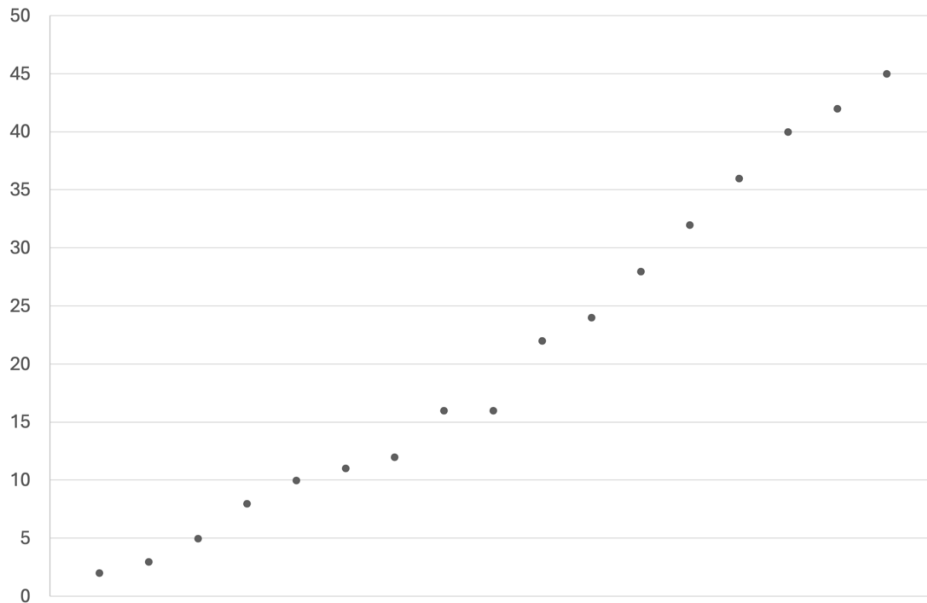


Figure 8 : Délai entre les deux scores SF12 pour chaque patient (en mois)

Avant de recevoir le Dronabinol, les scores SF-12 physique (SF12-PS) et mental (SF12-MS) étaient respectivement de 26,63 (5,56) points et 31,87 (10,33) points de moyenne. Lors du dernier SF12 effectué sous Dronabinol, les moyennes de SF12-PS et MS étaient respectivement de 34,45 (8,75) points et 41,34 (9,68) points, soit une augmentation des valeurs de 7,82 points ($p = 0,002$) pour le score physique et 9,47 points ($p < 0,001$) pour le score mental (tableau 2). Les résultats sont également présentés à l'aide des figures 9 et 10.

Le score SF12-PS a augmenté d'au moins 10% pour 12 patients (70,6%). Le score SF12-MS a augmenté d'au moins 10% pour 12 patients (70,6%) également.

Au total 9 patients (53%) ont vu une augmentation $\geq 10\%$ des deux scores SF12-PS et SF12-MS. Pour 6 patients (35,3%) seul l'un des deux scores s'est amélioré d'au moins 10%. Pour 2 patients (11,7%) ni le PS ni le MS ne se sont améliorés d'au moins 10%. Au total ils sont donc 15 patients (88,2%) pour lesquels le score SF-12 a présenté une augmentation $\geq 10\%$ dans l'une des deux catégories, physique ou mentale.

Tableau 2 : Valeurs descriptives des différents scores effectués. Moyenne (DS)

	N	Moyenne
<i>SF12-PS avant traitement</i>	17	26,63 (5,56)
<i>Dernier SF12-PS</i>	17	34,45 (8,75)
<i>SF12-MS avant traitement</i>	17	31,87 (10,33)
<i>Dernier SF12-MS</i>	17	41,34 (9,68)
<i>EVS avant traitement</i>	17	5,94 (1,72)
<i>Dernière EVS</i>	17	2,29 (2,91)
<i>DN4 avant traitement</i>	14	6,43 (1,65)
<i>Dernier DN4</i>	14	2,43 (2,53)



Figure 9 : Évolution du SF12-PS patient par patient. Les patients en vert sont ceux dont le score PS a augmenté d'au moins 10%.

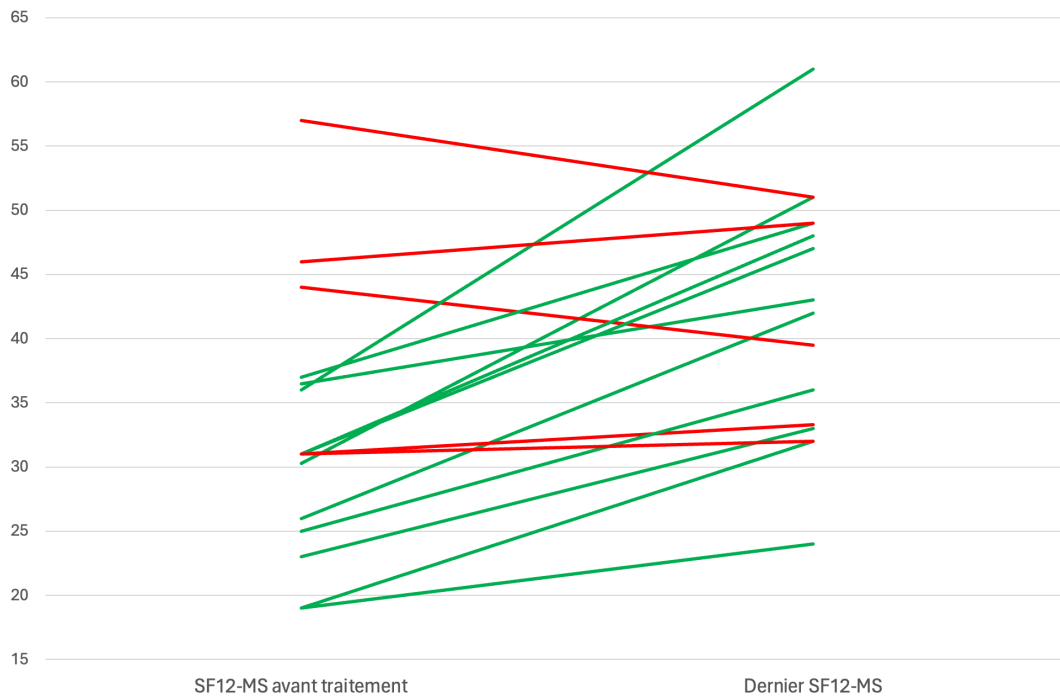


Figure 10 : Évolution du score SF12-MS patient par patient. Les patients en vert sont ceux dont le score SF12-MS a augmenté d'au moins 10%.

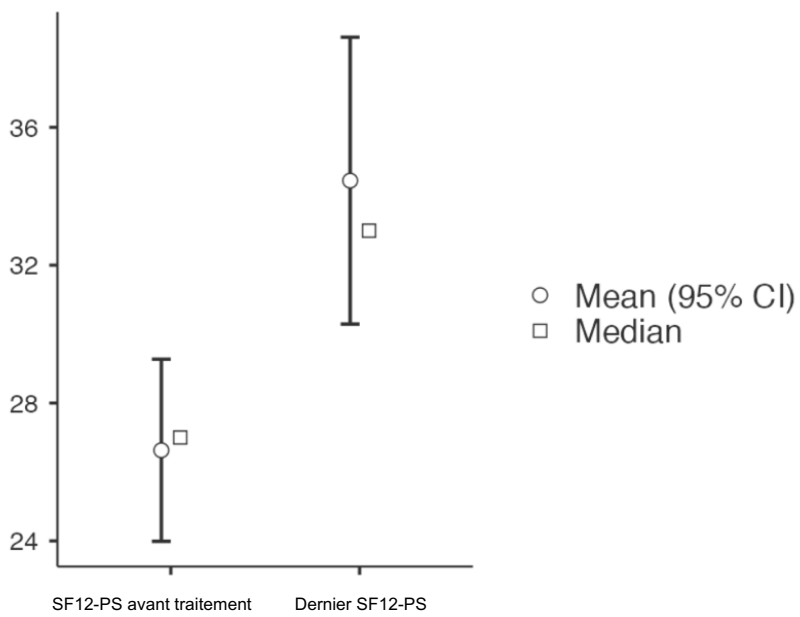


Figure 11 : Évolution globale du SF12-PS

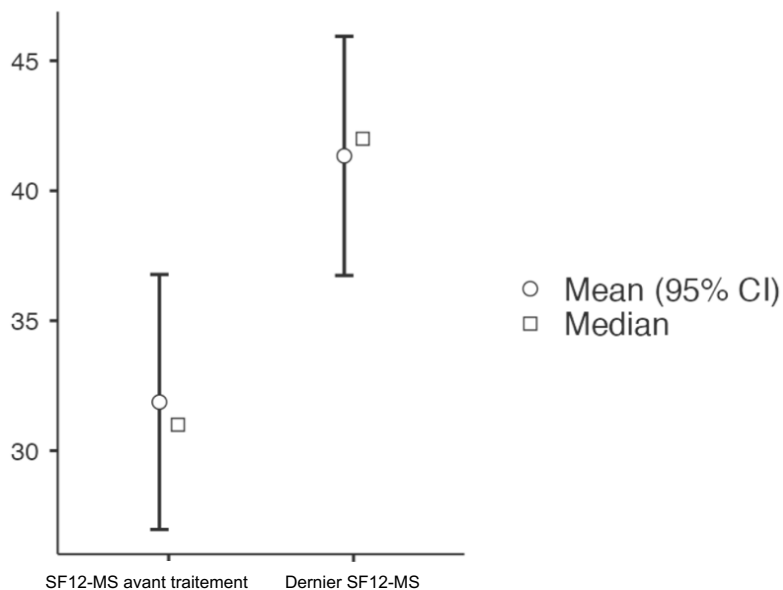


Figure 12 : Évolution globale du SF12-MS

Le score douloureux moyen mesuré par l'EVS a diminué d'en moyenne 3,65 points ($p < 0,01$). Le DN4 a également diminué de 4 points ($p < 0,01$).

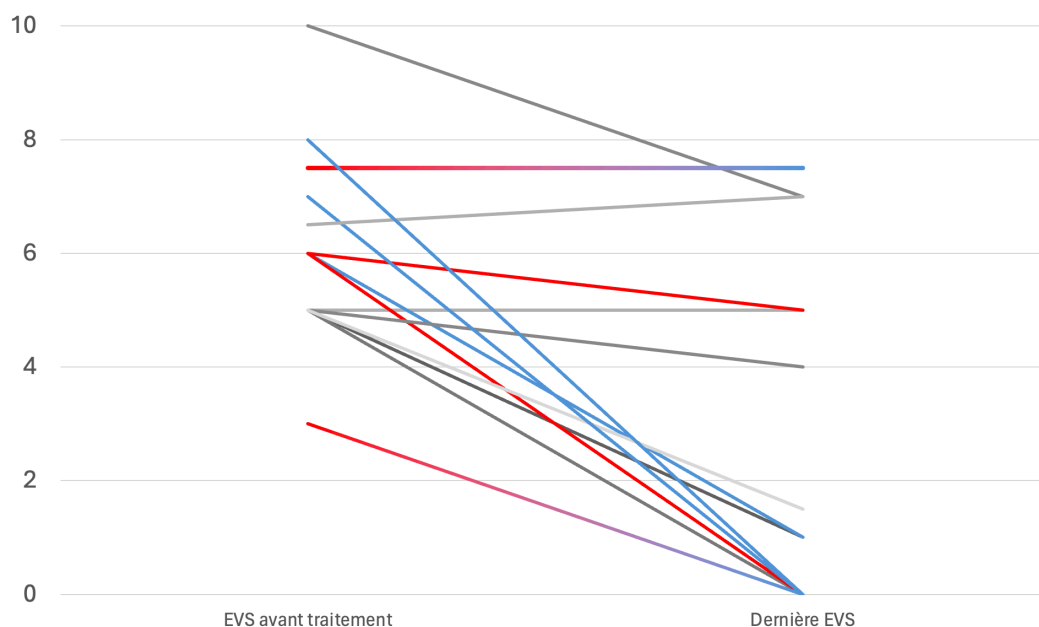


Figure 13 : Évolution de l'échelle de douleur EVS.

Les patients en traits foncés sont ceux dont les scores SF12-PS et MS s'améliorent d'au moins 10%. Ceux en rouge sont ceux dont le score SF12-PS ne s'améliore pas d'au moins 10%. Ceux en bleu sont ceux dont le score SF12-MS ne s'améliore pas d'au moins 10%. Ceux en trait dégradé sont ceux dont aucun des deux scores ne s'est amélioré. Ils sont 2 patients dans ce cas. A noter qu'il y a 2 patients qui avaient une EVS à 3 avant traitement et à 0 à la dernière évaluation. L'un d'eux a vu seulement son SF12-PS ne pas s'améliorer, l'autre n'a vu aucun score s'améliorer.

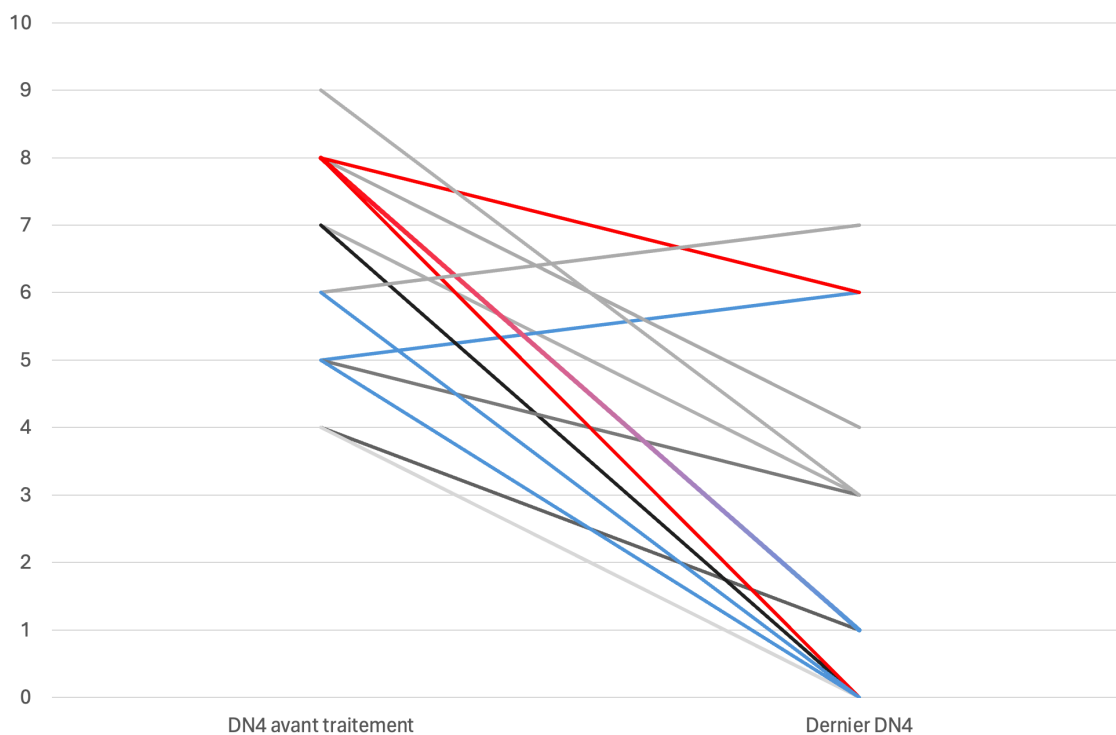


Figure 14 : Évolution du score DN4 patient par patient.

Les patients en traits forcés sont ceux dont les scores SF12-PS et MS s'améliorent d'au moins 10%. Ceux en rouge sont ceux dont le score SF12-PS ne s'améliore pas d'au moins 10%. Ceux en bleu sont ceux dont le score SF12-MS ne s'améliore pas d'au moins 10%. Celui en trait dégradé est un patient dont aucun des deux scores ne s'est amélioré.

Avant la prise du Dronabinol, 15 patients (88,2%) avaient une EVS > ou = 4 et tous avaient un DN4 > ou = 4. A la dernière évaluation sous Dronabinol ils ne sont plus que 6 (35,3%) à avoir une EVS > ou = 4 et 4 patients (28,6%) à avoir un DN4 > ou = 4 (tableau 3 et tableau 4).

Tableau 3 : Évolution de l'EVS

	Nombre de patients avant traitement	Nombre de patients à la dernière évaluation
<i>EVS</i> ≥ 4	15 (88,2%)	6 (35,3%)
<i>EVS</i> < 4	2 (11,8%)	11 (64,7%)

Tableau 4 : Évolution du DN4

	Nombre de patients avant traitement	Nombre de patients à la dernière évaluation
$DN4 \geq 4$	14 (100%)	4 (28,6%)
$DN4 < 4$	0	10 (71,4%)

Les patients rapportent également une diminution du nombre de leurs différents traitements antalgiques : ils étaient en moyenne de 4 traitements différents avant la prise du Dronabinol et 3 traitements différents au moment de la dernière évaluation. 4 patients prenaient des opioïdes forts avant l'initiation du Dronabinol. L'arrêt des opiacés a été permis par l'amélioration clinique chez 3 patients.

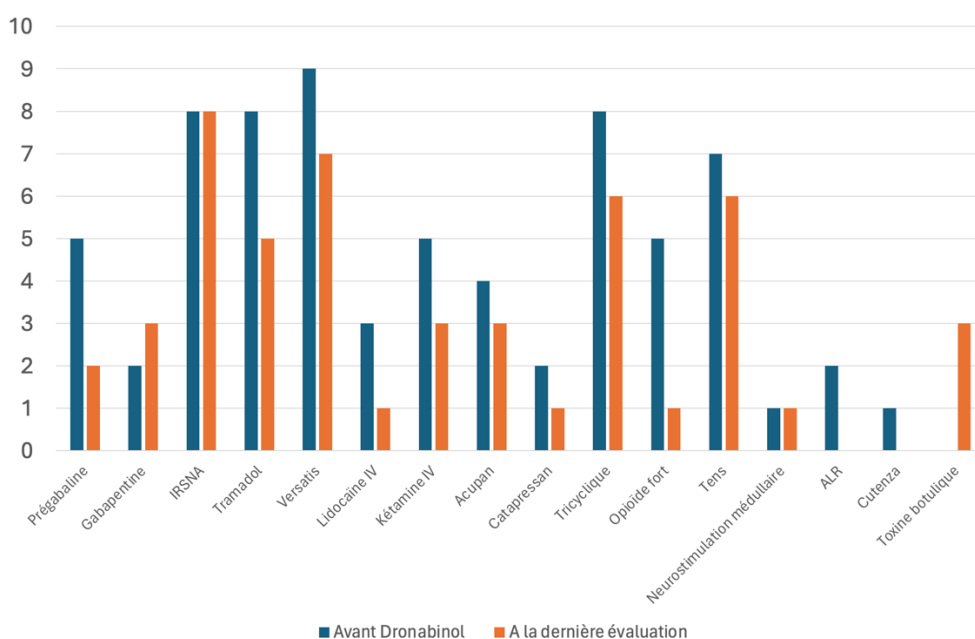


Figure 15 : Évolution de la prescription de traitements

Après le recueil de données, des effets indésirables à type de sédation (n=1), trouble de concentration (n=1) ou épuisement d'effet (n=4) ont conduit à l'arrêt du Dronabinol.

II.4. Discussion

Cette étude réalisée sur une population de patients très sélectionnés considérée par le clinicien prescripteur comme répondeurs à la prescription de Dronabinol au long cours montre que 88,2% des patients présentent une augmentation $\geq 10\%$ d'au moins une des deux composantes du score SF-12 et présente au-delà de 6 mois de prescription. Le score SF12-PS a augmenté d'au moins 10% pour 12 patients (70,6%) et le score SF12-MS d'au moins 10% pour 12 patients (70,6%) également. Cette amélioration de la qualité de vie est parallèle à la réduction des niveaux douloureux et de la symptomatologie neuropathique. Le nombre de médicaments pris était également diminué avec notamment arrêt des opioïdes forts pour 3 patients.

Ces résultats sont en accord avec la plupart des études parues dans la littérature jusqu'à présent. En effet, les résultats de la littérature concernant les cannabinoïdes dans la douleur chronique peuvent varier de manière importante selon la méthodologie des travaux effectués. Un nombre important de méta-analyses ne trouvent pas d'effet antalgique ou très peu des cannabinoïdes, alors que les études cliniques prospectives plus récentes sont plus encourageantes.

Dans la méta-analyse de Bilbao et all. parue en 2022, les cannabinoïdes sont peu efficaces dans les douleurs aiguës mais efficaces dans les douleurs chroniques pour réduire les niveaux douloureux. (58) Dans l'étude de Nurmikko et all. parue en 2007, une étude contrôlée randomisée utilisant du Sativex versus un placebo chez des patients souffrants de douleur neuropathique chronique, le Sativex permettait de réduire de manière significative les niveaux douloureux, l'allodynie et d'améliorer la qualité du sommeil. Le Sativex est un médicament sous forme de spray oral contenant du THC et du CBD. (69)

L'article de Serpell et all. parue en 2012 s'intéresse aux douleurs neuropathiques chroniques d'origines périphériques. C'est une étude contrôlée randomisée en double aveugle utilisant un mélange de THC et de CBD en spray oral contre un placebo. Dans cette étude, 303 patients ont été suivis durant 14 semaines. 28% des patients ont vu une réduction de leurs niveaux douloureux d'au moins 30% dans le groupe traité contre 16% dans le groupe placebo, avec des résultats significatifs. (70) Cependant cette étude n'a duré que 15 semaines et n'a pas étudié l'effet à long terme de cette prescription.

Dans la sclérose en plaque certains travaux montrent que les cannabinoïdes permettent de réduire la spasticité. (71) (72) L'étude de Svendsen et all. parue en 2004 s'est intéressée au dronabinol dans la sclérose en plaque dans un essai contrôlé versus placebo randomisé en double aveugle et en crossover. L'essai a duré 3 semaines. Le Dronabinol était initié à 2,5mg/jour avec une augmentation progressive tous les deux jours jusqu'à une posologie maximale de 10mg/jour. Son équipe a pu observer une réduction significative des niveaux douloureux ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie mesurée par le score SF-36 dans les catégories « douleurs corporelles » de 19 points et « santé mentale » de 12 points. En effet, 54% des patients ont vu une réduction de leur douleur d'au moins 33% avec le Dronabinol comparativement à 21% des patients ayant reçu le placebo. (73) Là encore l'étude était de courte durée et l'effet à long terme du Dronabinol n'a pas été évalué.

Une autre méta-analyse de 2015 effectuée par Lynch et all. et s'intéressant à des essais contrôlés randomisés conclue que les cannabinoïdes ont un effet analgésique modeste et peuvent être une option thérapeutique raisonnable dans les douleurs chroniques non cancéreuses. (74)

L'étude de Pini et all. parue en 2012 s'est intéressée à la Nabilone, un analogue du dronabinol, dans les céphalées chroniques avec mésusage d'antalgiques. Celle-ci montrait une amélioration significative de la qualité de vie avec la Nabilone contrairement à l'ibuprofène, permettant une réduction des céphalées et de la consommation des antalgiques impliqués dans un mésusage. (75) Son niveau de preuve reste cependant faible.

On compte peu d'études s'intéressant à la qualité de vie en critère de jugement principal. C'est pour cette raison que nous avons choisi de nous intéresser à cela à travers cette étude. Nos résultats sont en accord avec une partie de la littérature concernant ce critère de jugement, même s'il est difficile de comparer tant les méthodologies, les molécules utilisées et les modes d'administration sont différents.

Pour exemple on peut citer l'étude observationnelle de Aviram et all. parue en 2021. Elle a suivi des patients atteints de douleurs neuropathiques chroniques pendant 6 mois et qui possédaient déjà une autorisation permettant de se traiter avec du cannabis médical. Il n'y avait pas de groupe contrôle, et le cannabis était pris sous forme inhalée (fumé ou vaporisé) ou sous forme d'huile pour un usage sublingual. Le cannabis provenait de feuilles cultivées, délivrées et contrôlées par les autorités de santé. Il n'y a pas eu de réduction des niveaux douloureux mais les patients ont réduit leur consommation d'autres antalgiques et leur qualité de vie évaluée par le score EuroQol s'est améliorée de manière significative chez uniquement 13% des patients. Les formes de cannabinoïdes utilisées ici et le mode d'évaluation de la qualité de vie ne permet pas de comparaison avec la présente étude. (76)

Une autre étude, observationnelle et prospective s'intéressant à la qualité de vie est intéressante à citer car elle s'est étalée sur 12 mois. C'est celle réalisée par Safakish et all. et parue en 2020 dans le journal Pain Medicine. Une fois par mois pendant 12 mois, 751 patients atteints de douleur chronique et n'ayant jamais utilisé du cannabis ont répondu à un questionnaire SF12 tout en suivant un traitement à base de cannabis médical. Les molécules utilisées comprenaient soit du THC seul, du CBD seul, ou un mélange des deux. Les voies d'administration et les posologies n'étaient pas standardisées et étaient choisies de manière personnalisée entre le clinicien et le patient. Les résultats de cette étude ont retrouvé une réduction significative de 25% des niveaux douloureux à partir d'un mois de traitement et de manière durable. La qualité de vie mesurée par le score SF12 a également été améliorée de 4 points dès le 1^{er} mois de traitement et 8 points au bout de 1 an mais uniquement sur le plan mental. L'amélioration du SF12-PS n'était que de 2 points au bout de 1 an, contrairement à la présente étude. Chez les patients bénéficiant d'une prescription d'opioïdes, la consommation de ceux-ci a également diminué, passant de 26 mg par jour d'équivalent morphine orale à 1,4 mg par jour au bout de 1 an. Cette étude a le mérite d'avoir suivi les patients pendant 12 mois mais elle reste de niveau de preuve faible et sa méthodologie est discutable compte tenu de son caractère observationnel et qu'aucune information n'a été collectée sur les modes d'administrations et les dosages de THC et/ou CBD. (77) Les résultats de la présente étude menée sur une période plus longue suggère un bénéfice plus important notamment sur la qualité de vie évaluée par le SF12-MS. Les causes de cette différence entre les 2 études ne sont pas claires et peuvent être en lien avec la population sélectionnée, les autres médicaments administrés ainsi que les formes de cannabinoïdes utilisés qui ne sont pas précisés dans l'étude.

Une étude allemande évaluant les cannabinoïdes dans les douleurs chroniques peut être citée. C'est celle de Ueberral et all. parue en 2022. Bien qu'elle soit rétrospective, cette étude est intéressante par le nombre de patients suivis et la méthodologie : 1 145 patients durant 3 mois traités par Dronabinol. La dose moyenne Dronabinol était de 15,8mg par jour, et il était pris en addition à d'autres traitements antalgiques. Une amélioration de 50% par rapport au niveau de base était observée pour la douleur chez 46,5% des patients, pour le score SF12-PS chez 27,2% des patients, le score SF12-MS chez 11,1% des patients, et le sommeil chez 35,3% des patients. 46,8% des patients ont rapporté au moins un effet indésirable du dronabinol, aucun n'était sérieux et le plus fréquent était l'apparition de vertiges. 59% des patients ont diminué leur consommation d'autres antalgiques et 7,8% les ont complètement arrêtés. (78) Dans la présente étude la qualité de vie s'est améliorée chez 70,6% des patients mais le seuil d'évolution significatif du score SF12 choisi n'est pas le même. Ici le seuil est amélioration supérieure ou égale à 10% alors que dans l'étude de Ueberral il est fixé à 50%.

Les résultats de ces deux études suggèrent tout de même un bénéfice important sur la qualité de vie.

Il existe une discordance entre les études de cohorte comme celle réalisée au CHU de Limoges et les méta-analyses qui ne retrouvent qu'un bénéfice minime des cannabinoïdes tant sur les niveaux douloureux que la qualité de vie. Ainsi en 2021 est parue dans le British Journal of Medicine une des dernières méta-analyses sérieuses sur le sujet. Elle comportait 32 études dont 29 qui comparaient le cannabis médical à un placebo. Le cannabis était donné de façon orale ou topique. Les traitements pouvaient inclure du dronabinol et de la nabilone. La plupart des essais étudiés étaient des études randomisées contrôlées en double aveugle. Les patients inclus avaient des douleurs chroniques non cancéreuses dans 28 études et cancéreuses dans 4 études. Cette méta-analyse conclue qu'il existe des niveaux de preuves modérés à élevés que le cannabis médical non inhalé résulte en une amélioration petite à très petite de la douleur (1cm sur une échelle visuelle analogue de 10 cm (VAS) sur la douleur), du fonctionnement physique et de la qualité de sommeil. Elle retrouve également qu'il existe des niveaux de preuve modérés que le cannabis pris de manière orale résulte en un plus grand risque de troubles cognitifs passagers, de somnolence ou de trouble de l'attention. L'étude de Busse et al. a tiré des recommandations issues de cette méta-analyse concernant l'usage du cannabis : les traitements devraient être effectués avec du cannabis non inhalé, en commençant par des doses faibles et en les augmentant progressivement selon la réponse clinique et la tolérance des patients. (79) (80)

Actuellement les données concernant le cannabis médical dans la douleur chronique sont encourageantes. Cependant les études de bonne qualité sont encore en nombre trop faible. Il existe encore trop d'études de faible niveau de preuve. Leur méthodologie est également beaucoup trop variable d'une étude à l'autre. Les critères d'inclusions et d'exclusion changent parfois énormément, les durées de traitement également ainsi que les protocoles méthodologiques. Les principes actifs diffèrent souvent entre les études par leur composition, leur forme, leur teneur et leur voie d'administration. C'est la raison pour laquelle dans la majorité des sociétés savantes, le cannabis médical n'est pas un traitement de première ligne dans la douleur chronique.

Peu d'études évaluent la qualité de vie dans les douleurs chroniques traités par cannabinoïdes, raison pour laquelle nous avons choisi nous y intéresser. Pour ce faire avons utilisé le score SF12 pour sa facilité et sa rapidité d'utilisation. Les opinions sur le seuil cliniquement pertinent et approprié permettant d'évaluer l'amélioration du SF12 sont divergentes dans la littérature. Certaines études se fient à une augmentation de la valeur absolue, d'autres sur un seuil d'amélioration en pourcentage. Dans un article étudiant l'amélioration de la qualité de vie après un bloc d'anesthésie loco-régionale pour des névralgies chroniques du trijumeau, le seuil de 10% avait été retenu car bien corrélé à la satisfaction des patients. C'est pourquoi nous avons également choisi ce seuil. (81)

Cette étude a de nombreuses limites. La taille de l'effectif avec seulement 17 patients est un frein à sa puissance. C'est également une étude rétrospective observationnelle et non contrôlée. De plus, les scores SF12 effectués sous Dronabinol n'étaient pas tous réalisés dans le même délai, ce qui peut gêner l'interprétation des données et interroger sur l'imputabilité réelle du Dronabinol sur l'évolution de ces scores. Le choix de borner l'étude au dernier SF12 sous dronabinol a aussi pu majorer l'évaluation du bénéfice clinique de la prescription étant donné que certains patients ont arrêté ce traitement par la suite, soit en raison d'effets indésirables ou de tolérance. A ce jour, seuls 10 patients bénéficient encore de cette

prescription ce qui suggère que cette dernière doit être en permanence ré-évaluée notamment pour des raisons pharmaco-économiques du fait du prix de ce médicament.

En conclusion, cette étude montre une amélioration de la qualité de vie chez près de deux tiers des patients traités par Dronabinol au CHU de Limoges pour des douleurs neuropathiques chroniques. Les scores douloureux ont également été réduits de manière significative, permettant même de diminuer la consommation d'autres antalgiques. De plus, aucun effet indésirable grave n'a été observé.

Afin de faire avancer la science sur la question des cannabinoïdes nous avons besoin de davantage d'études avec des niveaux de preuve plus élevés. Ce qui implique un plus grand nombre de patient, une durée de traitement plus longue avec des phases d'inclusion et d'évaluation sur plusieurs mois voire années. Il faut également faciliter le financement de cette recherche et standardiser les protocoles méthodologiques afin de produire des études de meilleure qualité et comparables entre elles.

Pour finir des analyses pharmaco-économiques sont elles aussi nécessaires pour justifier le maintien de ce type de prescription.

Conclusion

Le traitement de la douleur chronique neuropathique est un enjeu majeur de santé publique. Il est difficile, coûteux, et nécessite que la science s'intéresse à d'autres molécules afin d'y répondre. Le Dronabinol est une piste qui mérite d'être explorée. D'autres études de grande envergure sont nécessaires afin de conclure sur son efficacité et de pouvoir émettre des recommandations sur son utilisation dans cette indication.

Références bibliographiques

1. PERROT S. Livre Blanc de la douleur 2017, SFETD [Internet]. SFETD; 2017. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/09/livre_blanc-2017-10-24.pdf
2. Bouhassira D. Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie. Arnette; 2009. 384 p. (Références en douleur et analgésie).
3. Lee GI, Neumeister MW. Pain : Pathways and physiology. Clin Plast Surg. avr 2020;47(2):173-80.
4. BEAR M. Neurosciences : à la découverte du cerveau. PRADEL; 2016. 987 p.
5. Aubrin F, Degos V. Manuel de neurologie et douleur appliquées en anesthésie réanimation et médecine péri-opératoire. Presses Universitaires François-Rabelais; 416 p. (CNEAR).
6. Guyton A, Hall J. Précis de physiologie médicale. PICCIN; 2003. 1048 p.
7. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 29 avr 2008;70(18):1630-5.
8. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol. août 2010;9(8):807-19.
9. Nyström B, Hagbarth KE. Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. Neurosci Lett. déc 1981;27(2):211-6.
10. Ørstavik K, Namer B, Schmidt R, Schmelz M, Hilliges M, Weidner C, et al. Abnormal Function of C-Fibers in Patients with Diabetic Neuropathy. J Neurosci. 1 nov 2006;26(44):11287-94.
11. Amir R, Devor M. Axonal cross-excitation in nerve-end neuromas: comparison of A- and C-fibers. J Neurophysiol. 1 oct 1992;68(4):1160-6.
12. Neumann S, Doubell TP, Leslie T, Woolf CJ. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. Nature. nov 1996;384(6607):360-4.
13. HAS. HAS (2008) Douleur chronique : Reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient-recommandations [Internet]. 2008. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_synthese.pdf
14. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. mars 2005;114(1):29-36.
15. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. févr 2015;14(2):162-73.
16. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. Rev Neurol (Paris). mai 2020;176(5):325-52.
17. Maurice-Szamburski A, Martinez V. Livre Blanc de la Douleur. La douleur postopératoire et sa chronicisation [Internet]. Caméléon Consulting; 2022. Disponible sur: <https://sfar.org/download/livre-blanc-de-la-douleur/?wpdmdl=36862&refresh=655282c4527891699906244>
18. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips T, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 12 mai 2017 [cité 30 nov 2023];2020(2). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008609.pub2>
19. Johnson M. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation: Mechanisms, Clinical Application and Evidence. Rev Pain. août 2007;1(1):7-11.
20. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician. mars 2008;11(2 Suppl):S133-153.
21. Mechoulam R. Cannabinoids As Therapeutic Agents. CRC Press; 1986. 292 p.
22. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. J Am Chem Soc. avr 1964;86(8):1646-7.
23. Mechoulam R, Gaoni Y. Hashish. IV. The isolation and structure of cannabinolic and cannabidiolic and cannabigerolic acids. Tetrahedron. janv 1965;21(5):1223-9.

24. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 9 août 1990;346(6284):561-4.
25. Devane WA, Hanuš L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptor. *Science*. 18 déc 1992;258(5090):1946-9.
26. Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, et al. 2-Arachidonoylglycerol: A Possible Endogenous Cannabinoid Receptor Ligand in Brain. *Biochem Biophys Res Commun*. oct 1995;215(1):89-97.
27. Araque A, Castillo PE, Manzoni OJ, Tonini R. Synaptic functions of endocannabinoid signaling in health and disease. *Neuropharmacology*. sept 2017;124:13-24.
28. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*. janv 2004;47:345-58.
29. Sideris A, Lauzadis J, Kaczocha M. The Basic Science of Cannabinoids. *Anesth Analg*. janv 2024;138(1):42-53.
30. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences*. janv 2004;20(1):45-53.
31. Renseignements destinés aux professionnels de la santé: le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes : plante séchée ou fraîche et huile destinées à l'administration par ingestion ou par d'autres moyens. Ottawa (Ontario): Gouvernement du Canada = Government of Canada; 2018.
32. Scheen AJ, Seutin V, Van Gaal LF. [Endocannabinoid system in the brain...and elsewhere]. *Rev Med Liege*. 2008;63(5-6):364-71.
33. Lau T, Schloss P. The cannabinoid CB1 receptor is expressed on serotonergic and dopaminergic neurons. *Eur J Pharmacol*. janv 2008;578(2-3):137-41.
34. Naderi N, Shafaghi B, Khodayar MJ, Zarindast MR. Interaction between gamma-aminobutyric acid GABAB and cannabinoid CB1 receptors in spinal pain pathways in rat. *Eur J Pharmacol*. mai 2005;514(2-3):159-64.
35. Nyilas R, Gregg LC, Mackie K, Watanabe M, Zimmer A, Hohmann AG, et al. Molecular architecture of endocannabinoid signaling at nociceptive synapses mediating analgesia. *Eur J Neurosci*. mai 2009;29(10):1964-78.
36. Veress G, Meszar Z, Muszil D, Avelino A, Matesz K, Mackie K, et al. Characterisation of cannabinoid 1 receptor expression in the perikarya, and peripheral and spinal processes of primary sensory neurons. *Brain Struct Funct*. mai 2013;218(3):733-50.
37. Farquhar-Smith WP, Egertová M, Bradbury EJ, McMahon SB, Rice ASC, Elphick MR. Cannabinoid CB1 Receptor Expression in Rat Spinal Cord. *Mol Cell Neurosci*. juin 2000;15(6):510-21.
38. Mackie K. Distribution of Cannabinoid Receptors in the Central and Peripheral Nervous System. In: Pertwee RG, éditeur. *Cannabinoids* [Internet]. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2005 [cité 16 janv 2024]. p. 299-325. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 168). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/3-540-26573-2_10
39. Hillard CJ. Circulating Endocannabinoids: From Whence Do They Come and Where are They Going? *Neuropsychopharmacology*. janv 2018;43(1):155-72.
40. Bátkai S, Pacher P, Osei-Hyiaman D, Radaeva S, Liu J, Harvey-White J, et al. Endocannabinoids Acting at Cannabinoid-1 Receptors Regulate Cardiovascular Function in Hypertension. *Circulation*. 5 oct 2004;110(14):1996-2002.
41. Turcotte C, Blanchet MR, Laviolette M, Flamand N. The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation. *Cell Mol Life Sci*. déc 2016;73(23):4449-70.
42. Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussosoy D, Carrière D, Carayon P, et al. Expression of Central and Peripheral Cannabinoid Receptors in Human Immune Tissues and Leukocyte Subpopulations. *Eur J Biochem*. août 1995;232(1):54-61.
43. Hillard CJ, Wilkison DM, Edgemond WS, Campbell WB. Characterization of the kinetics and distribution of N-arachidonylethanolamine (anandamide) hydrolysis by rat brain. *Biochim Biophys Acta BBA - Lipids Lipid Metab*. août 1995;1257(3):249-56.
44. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB₁ receptor. *Br J Pharmacol*. oct 2015;172(20):4790-805.

45. Pertwee RG. The diverse CB₁ and CB₂ receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ⁹-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ⁹-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* janv 2008;153(2):199-215.
46. Agarwal N, Pacher P, Tegeder I, Amaya F, Constantin CE, Brenner GJ, et al. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosci.* juill 2007;10(7):870-9.
47. Hama A, Sagen J. Centrally mediated antinociceptive effects of cannabinoid receptor ligands in rat models of nociception. *Pharmacol Biochem Behav.* déc 2011;100(2):340-6.
48. Walker JM, Hohmann AG, Martin WJ, Strangman NM, Huang SM, Tsou K. The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sci.* juill 1999;65(6-7):665-73.
49. Lee MC, Ploner M, Wiech K, Bingel U, Wanigasekera V, Brooks J, et al. Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception. *Pain.* janv 2013;154(1):124-34.
50. Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K, Sañudo-Peña MC. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci.* 12 oct 1999;96(21):12198-203.
51. Bie B, Wu J, Foss JF, Naguib M. An overview of the cannabinoid type 2 receptor system and its therapeutic potential. *Curr Opin Anaesthesiol.* août 2018;31(4):407-14.
52. Zhang J, Hoffert C, Vu HK, Groblewski T, Ahmad S, O'Donnell D. Induction of CB₂ receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models. *Eur J Neurosci.* juin 2003;17(12):2750-4.
53. Atwood BK, Mackie K. CB₂ : a cannabinoid receptor with an identity crisis. *Br J Pharmacol.* juin 2010;160(3):467-79.
54. Singh UP, Singh NP, Singh B, Price RL, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Cannabinoid receptor-2 (CB₂) agonist ameliorates colitis in IL-10^{-/-} mice by attenuating the activation of T cells and promoting their apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol.* janv 2012;258(2):256-67.
55. Wilson RI, Nicoll RA. Endocannabinoid Signaling in the Brain. *Science.* 26 avr 2002;296(5568):678-82.
56. Kreitzer AC, Regehr WG. Retrograde Inhibition of Presynaptic Calcium Influx by Endogenous Cannabinoids at Excitatory Synapses onto Purkinje Cells. *Neuron.* mars 2001;29(3):717-27.
57. Ross RA, Coutts AA, McFarlane SM, Anavi-Goffer S, Irving AJ, Pertwee RG, et al. Actions of cannabinoid receptor ligands on rat cultured sensory neurones: implications for antinociception. *Neuropharmacology.* janv 2001;40(2):221-32.
58. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Med.* 19 août 2022;20(1):259.
59. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain.* juin 2008;136(3):380-7.
60. AFVD. La prise en charge de la douleur chronique en France, Une priorité de santé publique [Internet]. AFVD; 24 p. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Livre_Blanc_Douleur_Chronique_AFVD_FIBROMYALGIE_FRANCE_env_270415.pdf
61. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* mai 2006;10(4):287-287.
62. O'Brien T, Breivik H. The impact of chronic pain—European patients' perspective over 12 months. *Scand J Pain.* 1 janv 2012;3(1):23-9.
63. Lantéri-Minet M. ECONEP : Évaluation du coût lié à la prise en charge des patients présentant des douleurs neuropathiques. Société Fr D'étude Trait Douleur 6e Congrès Nantes 17 Novembre 2006. 2006;
64. Mick G, Perrot S, Poulain P, Serrie A, Eschalier A, Langley P, et al. Impact sociétal de la douleur en France : résultats de l'enquête épidémiologique National Health and Wellness Survey auprès de plus de 15 000 personnes adultes. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* avr 2013;14(2):57-66.
65. LE-PUIL I. Parcours de santé d'une personne présentant une douleur chronique. 2023;
66. ANSM. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données - Marinol 2,5 mg, capsule molle. 2023.
67. ANSM. ANSM - Dronabinol. 2023.

68. OMÉDIT Normandie. Dronabinol fiche conseil professionnel de l'OMÉDIT de Normandie. 2022.
69. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. déc 2007;133(1):210-20.
70. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M, Taylor L, Lauder H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC / CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain*. août 2014;18(7):999-1012.
71. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. nov 2003;362(9395):1517-26.
72. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG, on behalf of the MUSEC Research Group. Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2012;83(11):1125-32.
73. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 31 juill 2004;329(7460):253.
74. Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Neuroimmune Pharmacol*. juin 2015;10(2):293-301.
75. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo MM, Ferrari A, Sarchielli P, Tiraferri I, et al. Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J Headache Pain*. nov 2012;13(8):677-84.
76. Aviram J, Lewitus GM, Vysotski Y, Yellin B, Berman P, Shapira A, et al. Prolonged Medical Cannabis Treatment is Associated With Quality of Life Improvement and Reduction of Analgesic Medication Consumption in Chronic Pain Patients. *Front Pharmacol*. 19 mai 2021;12:613805.
77. Safakish R, Ko G, Salimpour V, Hendin B, Sohanpal I, Loheswaran G, et al. Medical Cannabis for the Management of Pain and Quality of Life in Chronic Pain Patients: A Prospective Observational Study. *Pain Med*. 1 nov 2020;21(11):3073-86.
78. Ueberall MA, Horlemann J, Schuermann N, Kalaba M, Ware MA. Effectiveness and Tolerability of Dronabinol Use in Patients with Chronic Pain: A Retrospective Analysis of 12-Week Open-Label Real-World Data Provided by the German Pain e-Registry. *Pain Med*. 1 août 2022;23(8):1409-22.
79. 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*. 8 sept 2021;n2040.
80. Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 8 sept 2021;n1034.
81. Jacques N, Karoutsos S, Marais L, Nathan-Denizot N. Quality of life after trigeminal nerve block in refractory trigeminal neuralgia: A retrospective cohort study and literature review. *J Int Med Res*. oct 2022;50(10):030006052211320.

Annexes

Annexe 1. Score SF-1257
Annexe 2. Score DN458

Annexe 1. Score SF-12

QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE : SF-12

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

- 1 Excellente 2 Très bonne 3 Bonne 4 Médiocre 5 Mauvaise

2. En raison de votre état de santé actuel, êtes-vous limité pour :

- des efforts physiques modérés (déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules...) ?
 1 Oui, beaucoup limité 2 Oui, un peu limité 3 Non, pas du tout limité
- monter plusieurs étages par l'escalier ?
 1 Oui, beaucoup limité 2 Oui, un peu limité 3 Non, pas du tout limité

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique :

- avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?
 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais
- avez-vous été limité pour faire certaines choses ?
 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux ou déprimé) :

- avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?
 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais
- avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?
 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité dans votre travail ou vos activités domestiques ?

- 1 Pas du tout 2 Un petit peu 3 Moyennement 4 Beaucoup 5 Enormément

6. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, indiquez la réponse qui vous semble la plus appropriée.

- y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti calme et détendu ?
 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais
- y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti débordant d'énergie ?
 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais
- y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti triste et abattu ?
 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé physique ou émotionnel vous a gêné dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

Annexe 2. Score DN4

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la pique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du patient : / 10

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Évaluation de la qualité de vie chez les patients traités au long cours par Dronabinol pour des douleurs chroniques neuropathiques.

Introduction : Environ 30% de la population française souffre de douleur chronique et 7% de douleur chronique neuropathique. Son traitement est difficile et est un enjeu majeur de santé publique. Un traitement plus efficace permettrait de réduire les coûts pour la société et l'usage de nouvelles molécules dans cette indication pourrait permettre de mieux soulager les patients. Cette thèse a pour objectif de rappeler des notions importantes sur la douleur, plus particulièrement la douleur chronique neuropathique, renseigner sur le système endocannabinoïde et évaluer l'évolution de la qualité de vie chez une cohorte de patients traités au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges par Dronabinol pour des douleurs neuropathiques chroniques.

Matériel et méthodes : Étude observationnelle, rétrospective et monocentrique suivant une cohorte de patients traités au CHU de Limoges de 2019 à 2024 par Dronabinol pour des douleurs neuropathiques chroniques. Un score de qualité de vie SF12 a été réalisé avant la prescription de Dronabinol, puis un second score a été effectué afin d'évaluer l'évolution de la qualité de vie sous Dronabinol.

Résultats : 17 patients ont été inclus. Les scores SF12-PS et SF12-MS ont augmentés de 7,82 points et 9,47 points respectivement.

Conclusion : Le Dronabinol est un médicament qui peut être un atout dans le traitement de la douleur neuropathique chronique. Cependant d'autres études sont nécessaires pour conclure.

Mots-clés : douleur chronique, douleur neuropathique, dronabinol, système endocannabinoïde, qualité de vie

Evaluation of quality of life for long term Dronabinol treated patients in chronic neuropathic pain.

Introduction : Approximately 30% of French population suffers from chronic pain and 7% from neuropathic chronic pain. Its treatment is difficult and is a major public health issue. A more effective treatment may be able to reduce costs for society and the use of new molecules in this disease could bring greater relief to patients. The purpose of this thesis is to review important concepts concerning pain, more specifically chronic neuropathic pain, provide information on the endocannabinoid system and assess changes in quality of life in a cohort of patients treated at Limoges University Hospital with Dronabinol for chronic neuropathic pain.

Material and methods : Observational, retrospective, monocentric study following a cohort of patients treated at Limoges University Hospital from 2019 to 2024 with Dronabinol for chronic neuropathic pain. A SF12 quality of life score was achieved before Dronabinol was prescribed, and a second one while taking Dronabinol to assess changes in quality of life.

Results : 17 patients were included. SF12-PS and SF12-MS scores increased by 7.82 and 9.47 points respectively.

Conclusion : Dronabinol is a drug that could be an asset in the treatment of chronic neuropathic pain. However, further studies are needed to conclude.

Keywords : chronic pain, neuropathic pain, dronabinol, endocannabinoid system, quality of life

